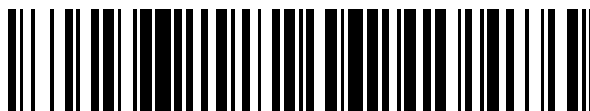


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 433**

51 Int. Cl.:

A01N 43/40 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2009 E 09826438 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2373165**

54 Título: **Derivados de dioxopiperidinil-ftalimida sustituidos**

30 Prioridad:

14.11.2008 US 114989 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.02.2014

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
99 Hayden Street, Suite 500
Lexington MA 02421, US**

72 Inventor/es:

TUNG, ROGER

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 444 433 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de dioxopiperidinil-ftalimida sustituidos

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/114.989, presentada el 14 de noviembre de 2008.

10 **Antecedentes**

Muchos medicamentos actuales tienen malas propiedades de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME) que impiden su uso más amplio. Las malas propiedades ADME también son una razón principal del fracaso de candidatos farmacológicos en ensayos clínicos. Aunque en algunos casos pueden emplearse tecnologías de formulación y estrategias de profármacos para mejorar determinadas propiedades ADME, a menudo estos enfoques no logran tratar los problemas de ADME subyacentes que existen en muchos fármacos y candidatos farmacológicos. Uno de estos problemas es el metabolismo rápido que provoca que varios fármacos, que de lo contrario serían altamente eficaces en el tratamiento de una enfermedad, se aclaren demasiado rápido del cuerpo. Una posible solución para el aclaramiento del fármaco rápido es la dosificación frecuente o alta para conseguir un nivel plasmático suficientemente alto del fármaco. Sin embargo, esto introduce varios posibles problemas de tratamiento tales como escaso cumplimiento por parte del paciente con el régimen de dosificación, efectos secundarios que se vuelven más agudos con dosis más elevadas y aumento del coste de tratamiento.

En algunos casos seleccionados, se administrará conjuntamente un inhibidor metabólico con un fármaco que se aclara demasiado rápido. Tal es el caso con la clase de fármacos de inhibidores de proteasa que se usan para tratar la infección por VIH. La FDA recomienda que estos fármacos se administren conjuntamente con ritonavir, un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), la enzima normalmente responsable de su metabolismo (véase Kempf, D.J. *et al.*, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1997, 41(3) : 654-60). Sin embargo, el ritonavir provoca efectos adversos y se añade a la carga de pastillas para los pacientes con VIH que ya tienen que tomar una combinación de fármacos diferentes. De manera similar, el inhibidor de CYP2D6, quinidina, se ha añadido a dextrometorfano con el fin de reducir el rápido metabolismo mediante CYP2D6 de dextrometorfano en un tratamiento de afección pseudobulbar. Sin embargo, la quinidina tiene efectos secundarios no deseados que limitan enormemente su uso en la posible terapia de combinación (véase Wang, L *et al.*, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1994, 56(6 Pt 1) : 659-67; y la etiqueta de la FDA para la quinidina en www.accessdata.fda.gov).

En general, combinar fármacos con inhibidores del citocromo P450 no es una estrategia satisfactoria para disminuir el aclaramiento del fármaco. La inhibición de la actividad de una enzima de CYP puede afectar al metabolismo y al aclaramiento de otros fármacos metabolizados por la misma enzima. La inhibición de CYP puede provocar que otros fármacos se acumulen en el organismo hasta niveles tóxicos.

Una estrategia posiblemente atractiva para mejorar las propiedades metabólicas de un fármaco es la modificación con deuterio. En este enfoque, se intenta ralentizar el metabolismo mediado por CYP de un fármaco sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno por átomos de deuterio. El deuterio es un isótopo seguro, estable, no radiactivo del hidrógeno. En comparación con el hidrógeno, el deuterio forma enlaces más fuertes con carbono. En casos seleccionados, el aumento de la fuerza de enlace conferido por el deuterio puede tener un impacto positivo sobre las propiedades ADME de un fármaco, creando la posibilidad de mejorar la eficacia, seguridad y/o tolerancia del fármaco. Al mismo tiempo, debido a que el tamaño y la forma del deuterio son esencialmente idénticos a los del hidrógeno, no se espera que la sustitución de hidrógeno por deuterio afecte a la selectividad y la potencia bioquímica del fármaco en comparación con la entidad química original que sólo contiene hidrógeno.

A lo largo de los últimos 35 años, se han notificado los efectos de la sustitución por deuterio sobre la velocidad de metabolismo para un porcentaje muy pequeño de fármacos aprobados (véase, por ejemplo, Blake, MI *et al.*, *J Pharm Sci*, 1975, 64:367-91; Foster, AB, *Adv Drug Res* 1985, 14:1-40 ("Foster"); Kushner, DJ *et al.*, *Can J Physiol Pharmacol* 1999, 79-88; Fisher, MB *et al.*, *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2006, 9:101-09 ("Fisher")). Los resultados han sido variables e impredecibles. Para algunos compuestos la deuteración provocó la disminución del aclaramiento metabólico *in vivo*. Para otros, no hubo ningún cambio en el metabolismo. Aún otros demostraron un aumento del aclaramiento metabólico. La variabilidad de los efectos del deuterio también ha conducido a los expertos a cuestionar o descartar la modificación con deuterio como una estrategia de diseño de fármacos viable para inhibir el metabolismo adverso (véase Foster en la pág. 35 y Fisher en la pág. 101).

Los efectos de la modificación con deuterio sobre las propiedades metabólicas de un fármaco no son predecibles ni siquiera cuando los átomos de deuterio se incorporan en sitios conocidos del metabolismo. Sólo preparando y sometiendo a prueba realmente un fármaco deuterado puede determinarse si y cómo diferirá la velocidad del metabolismo de la de su homólogo no deuterado. Véase, por ejemplo, Fukuto *et al.* (*J. Med. Chem.* 1991, 34, 2871-76). Muchos fármacos tienen múltiples sitios en los que el metabolismo es posible. El/los sitio(s) en el/los que se requiere sustitución por deuterio y el grado de deuteración necesario para observar un efecto sobre el metabolismo,

si hay alguno, serán diferentes para cada fármaco.

Esta invención se refiere a derivados dioxopiperidinil-ftalimida sustituidos novedosos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de esta invención y el uso de tales composiciones en métodos de tratamiento de enfermedades y estados que se tratan beneficiosamente mediante un agente inmunomodulador.

La lenalidomida, conocida químicamente como o bien 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-2,6-piperidindiona o bien 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona, y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, se describen como agentes inmunomoduladores. Se ha mostrado que la lenalidomida inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y aumenta la secreción de citocinas antiinflamatorias en animales y seres humanos. La disminución de los niveles de TNF- α es una estrategia terapéutica valiosa para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas y malignas (publicación PCT WO 98/03502). Se ha demostrado que la lenalidomida es útil en el tratamiento de anemia debido a síndromes mielodisplásicos asociados con una anomalía citogénica de delección de 5q, así como en el tratamiento de mieloma múltiple cuando se usa en combinación con dexametasona (<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021880s001.pdf>).

La lenalidomida también se encuentra en ensayos clínicos, sola o en combinación con otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de linfoma no Hodgkin; carcinoma de tiroides papilar y folicular; cáncer de próstata; leucemia linfocítica crónica, amiloidosis, síndrome de dolor regional complejo tipo I, melanoma maligno, radiculopatía, mielofibrosis, glioblastoma, gliosarcoma, gliomas malignos, leucemia mielógena, neoplasia de células plasmáticas que no responde al tratamiento, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma folicular, melanoma de cuerpos ciliares y crónico, melanoma del iris, melanoma interocular recurrente, melanoma de extensión extraocular, tumores sólidos, linfoma de células T, linfoma eritroide, leucemia monoblástica y monocítica; leucemia mieloide, tumor cerebral, meningioma, tumores de la médula espinal, cánceres de tiroides, linfoma de células del manto, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de células renales, mielofibrosis, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma de células grandes y macroglobulinemia de Waldenstrom.

La lenalidomida se asocia con posibles toxicidades significativas, que incluyen defectos de nacimiento en seres humanos; neutropenia; trombocitopenia; trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Véase (<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021880s001.pdf>). Una mayoría de pacientes que tomaban lenalidomida requirieron un retraso o reducción de la dosis durante ensayos clínicos debido a toxicidades hematológicas. No se realizaron estudios clínicos para evaluar la relación entre exposición y seguridad.

A pesar de las actividades beneficiosas de la lenalidomida, existe una necesidad continua de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y los estados mencionados anteriormente.

Definiciones

Los términos “mejorar” y “tratar” se usan de manera intercambiable e incluyen tratamiento tanto terapéutico como profiláctico. Ambos términos significan disminuir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno descrito en el presente documento), reducir la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

“Enfermedad” significa cualquier estado o trastorno que daña o interfiere con la función normal de una célula, un tejido o un órgano.

Se reconocerá que se produce cierta variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de materiales químicos usados en la síntesis. Por tanto, una preparación de lenalidomida contendrá inherentemente cantidades pequeñas de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno estables abundantes de manera natural, a pesar de esta variación, es pequeña e irrelevante con respecto al grado de sustitución isotópica estable de compuestos de esta invención. Véase por ejemplo Wada, E y Hanba, Y, *Seikagaku*, 1994, 66: 15; Gannes, LZ *et al*, *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 1998, 119: 725.

En los compuestos de esta invención se pretende que cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular represente cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando se designa una posición específicamente como “H” o “hidrógeno”, se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Además, a menos que se indique lo contrario, cuando se designa una posición específicamente como “D” o “deuterio”, se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es al menos 3340 veces mayor que la abundancia natural del deuterio, que es del 0,015% (es decir, una incorporación de al menos el 50,1% de deuterio).

El término “factor de enriquecimiento isotópico” tal como se usa en el presente documento significa la razón entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

En otras realizaciones, un compuesto de esta invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio del 52,5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio del 60%), al menos 4500 (incorporación de deuterio del 67,5%), al menos 5000 (deuterio al 75%), al menos 5500 (incorporación de deuterio del 82,5%), al menos 6000 (incorporación de deuterio del 90%), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio del 95%), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio del 97%), al menos 6600 (incorporación de deuterio del 99%) o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio del 99,5%).

El término "isotópologo" se refiere a una especie que sólo difiere de un compuesto específico de esta invención en la composición isotópica del mismo.

El término "compuesto", cuando se refiere a un compuesto de esta invención, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto porque puede haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por tanto, quedará claro para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene los átomos de deuterio indicados, también contendrá cantidades menores de isotópologos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotópologos en un compuesto de esta invención dependerá de varios de factores que incluyen la pureza isotópica de los reactivos deuterados usados para preparar el compuesto y la eficacia de la incorporación de deuterio en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, tal como se indicó anteriormente la cantidad relativa de tales isotópologos *in toto* será de menos del 49,9% del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de tales isotópologos *in toto* será de menos del 47,5%, menos del 40%, menos del 32,5%, menos del 25%, menos del 17,5%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 3%, menos del 1% o menos del 0,5% del compuesto.

La invención también proporciona sales de los compuestos de la invención.

Una sal de un compuesto de esta invención se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. Según otra realización preferida, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un componente que es, dentro del alcance de buen criterio médico, adecuado para su uso en el contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y está acorde con una razón de riesgo/beneficio razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, puede proporcionar, o bien directa o bien indirectamente, un compuesto de esta invención. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera desde la sal tras la administración a un receptor.

Los ácidos empleados comúnmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, salicílico, tartárico, bitartárico, ascórbico, maleico, besílico, fumárico, glucónico, glucurónico, fórmico, glutámico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, láctico, oxálico, para-bromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico y acético, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Por tanto, tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más átomos de carbono asimétricos. Como tal, un compuesto de esta invención puede existir como los enantiómeros individuales así como una mezcla de enantiómeros. Por consiguiente, un compuesto de la presente invención incluirá, no sólo una mezcla racémica, sino también los enantiómeros respectivos individuales sustancialmente libres de otros enantiómeros. El término "sustancialmente libres de otros enantiómeros" tal como se usa en el presente documento significa que están presentes menos del 25% de otros enantiómeros, preferiblemente menos del 10% de otros enantiómeros, más preferiblemente menos del 5% de otros enantiómeros y lo más preferiblemente menos del 2% de otros enantiómeros. En la técnica se conocen bien métodos de obtener o sintetizar enantiómeros y pueden aplicarse según sea practicable para dar compuestos finales o para dar materiales de partida o productos intermedios.

A menos que se indique lo contrario, cuando un compuesto dado a conocer se nombra o se representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa

todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

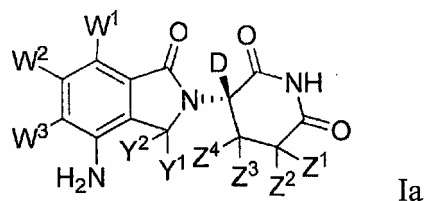
El término “compuestos estables”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que presentan la estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, productos intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios que pueden aislarse o almacenarse, tratar una enfermedad o un estado sensible a agentes terapéuticos).

“D” se refiere a deuterio. “Estereoisómero” se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros. “Terc”, “t” y “t-” se refieren cada uno a terciario. “US” se refiere a los Estados Unidos de América.

A lo largo de toda esta memoria descriptiva, los términos “cada Y”, “cada Z” y “cada W” significan todos los grupos “Y” (por ejemplo, Y¹ e Y²), todos los grupos “Z” (por ejemplo, Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵) y todos los grupos “W” (por ejemplo, W¹, W², W³ y W⁴), respectivamente.

Compuestos terapéuticos

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ia:



o una sal del mismo, en la que:

cada W se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio;

cada Y se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio;

cada Z se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio; y

cada miembro de al menos un par de Z unido a un átomo de carbono común es deuterio.

En otra realización, W¹, W² y W³ son iguales. En un aspecto de esta realización W¹, W² y W³ son simultáneamente deuterio. En otro aspecto de esta realización W¹, W² y W³ son simultáneamente hidrógeno.

En otra realización, Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son simultáneamente deuterio.

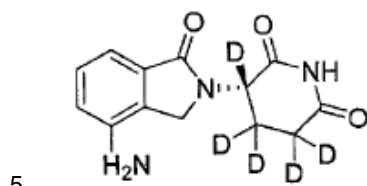
Aún en otra realización, cada Y es simultáneamente deuterio.

La lenalidomida es un compuesto racémico que tiene un único centro quiral. El centro quiral de la lenalidomida, y los de los fármacos estructuralmente relacionados de la clase IMiD tales como Actimid (pomalidomida) y Thalomid (talidomida), experimenta epimerización en condiciones fisiológicas. Por ejemplo, se conoce que en tales condiciones un enantiómero individual de Actimid (pomalidomida) estructuralmente similar se convierte en el compuesto racémico en 1-2 horas. Véase Teo, SK, *et. al.*, Chirality, 2003, 15(4):348-351. Sería ventajoso proporcionar un compuesto similar al enantiómero (S) de lenalidomida pero que epimerice a una velocidad más lenta, puesto que el enantiómero (S) de lenalidomida es el enantiómero que porta el mayor efecto inmunomodulador. Para este fin, se espera que los compuestos de fórmula Ia epimericen a una velocidad más lenta que los compuestos en los que el átomo en la posición 3 del anillo de piperidina es hidrógeno. Una velocidad más lenta de epimerización para un compuesto particular puede ser beneficiosa, por ejemplo, maximizando la concentración del enantiómero que porta el mayor efecto inmunomodulador.

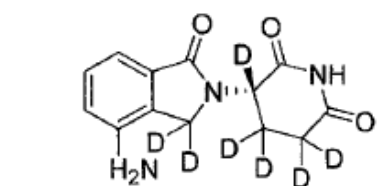
Por tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ia, tal como se definió anteriormente.

La velocidad de epimerización para un compuesto de fórmula Ia, en comparación con el enantiómero correspondiente de lenalidomida, puede medirse fácilmente usando técnicas bien conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, pueden aislarse muestras puras de compuestos de fórmula Ia así como muestras puras de cada enantiómero de lenalidomida y analizarse usando HPLC quiral. Estas muestras puras pueden disolverse hasta una concentración apropiada en un tampón fisiológico apropiado o fluido corporal o simulante del mismo y monitorizarse a lo largo del tiempo (por ejemplo, aproximadamente cada 5 minutos) usando HPLC quiral, para evaluar la velocidad de epimerización.

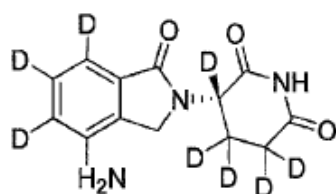
En una realización adicional, el compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos indicados a continuación:



compuesto 102a,

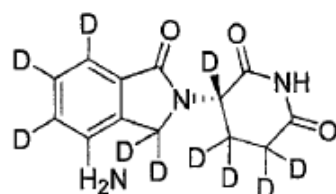


compuesto 104a,



compuesto 105a,

y



compuesto 106a,

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 25 En otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

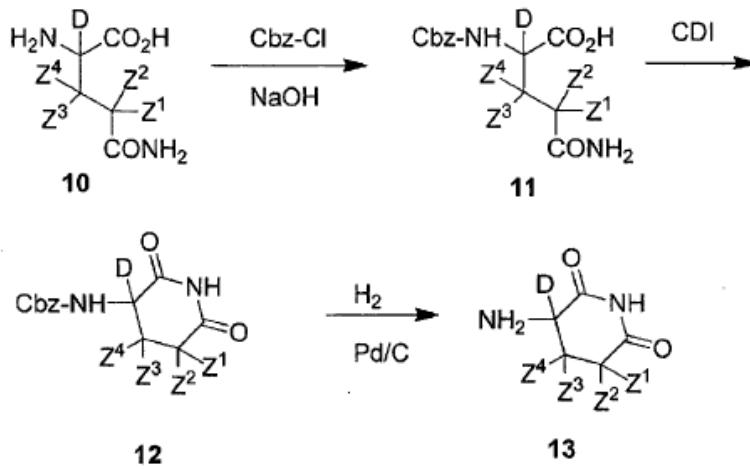
30 La síntesis de compuestos dados a conocer en el presente documento puede lograrse fácilmente por químicos sintéticos expertos habituales mediante referencia a la síntesis a modo de ejemplo y a los ejemplos dados a conocer en el presente documento. Se dan a conocer procedimientos relevantes y productos intermedios, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.635.517 y la solicitud de patente estadounidense 2006052609, además de Muller, GW *et al.*, Bioorg Med Chem Lett, 1999, 9(11):1625.

35 Tales métodos puede llevarse a cabo utilizando los reactivos y/o productos intermedios deuterados correspondientes y opcionalmente, otros que contienen isótopos, para sintetizar los compuestos indicados en el presente documento, o recurriendo a protocolos sintéticos convencionales conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos en una estructura química.

40 Síntesis a modo de ejemplo

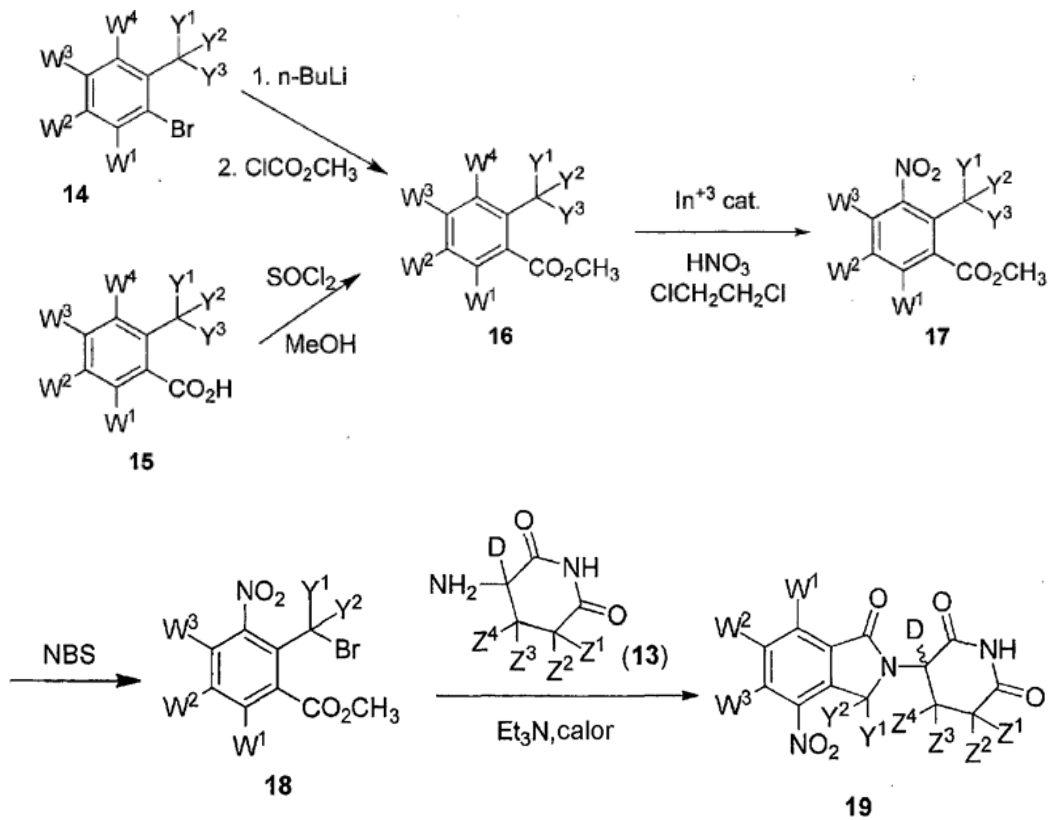
En los esquemas 1 y 2 se representa un método conveniente para sintetizar compuestos de fórmula I.

Esquema 1: Síntesis de una 3-aminopiperidin-2,6-diona (13) apropiadamente deuterada

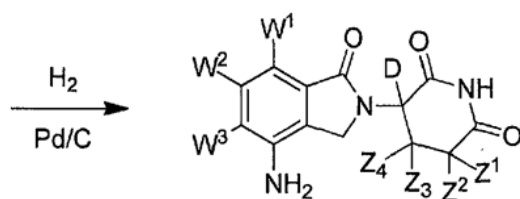


5 Tal como se muestra en el en esquema 1, se hace reaccionar una d,l-glutamina 10 apropiadamente deuterada con
 10 cloruro de Cbz para proporcionar el carbamato 11, que entonces se cicla con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) para
 proporcionar 12. Entonces se elimina el grupo protector de carbamato de 12 mediante hidrogenólisis para
 proporcionar la 3-aminopiperidin-2,6-diona 13 apropiadamente deuterada. Entonces se usa esta amina tal como se
 muestra en el esquema 2 para producir un compuesto de fórmula I.

Esquema 2: Síntesis de un compuesto de fórmula I



15



Fórmula I

Tal como se representa en el esquema 2 para la preparación de un compuesto de fórmula I, se litia un 1-bromo-2-metilbenceno 14 apropiadamente deuterado con n-butil-litio seguido por la reacción con cloroformiato de metilo para proporcionar el éster 16. Alternativamente, puede obtenerse el éster 16 tratando ácido 2-metilbenzoico apropiadamente deuterado con cloruro de sulfonilo en metanol. Se nitra el éster 16 con ácido nítrico en dicloroetano con un catalizador de indio para proporcionar el compuesto nitro 17, que entonces se convierte el haluro bencílico 18 mediante tratamiento con N-bromosuccinimida. La reacción del haluro bencílico 18 con 3-aminopiperidin-2,6-diona 13 apropiadamente deuterada en presencia de trietilamina y calor proporciona el compuesto nitro ciclado 19, que entonces se convierte en un compuesto de fórmula I mediante hidrogenación usando un catalizador de Pd/C. Entonces pueden separarse los enantiómeros R y S de un compuesto de fórmula I mediante HPLC quiral de manera similar a la conocida para compuestos relacionados en la clase IMiD de fármacos. Se encuentran ejemplos de este tipo de separación de enantiómeros mediante HPLC quiral en Sembongi, K. *et al.*, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2008, 31(3):497-500; Murphy-Poulton, S.F. *et al.*, Journal of Chromatography, B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2006, 831(1-2) : 48-56; Eriksson, T. *et al.*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2000, 52(7) : 807-817; Eriksson, T. *et al.*, Chirality, 1998, 10(3) : 223-228; Reepmeyer, J.C. *et al.*, Chirality, 1996, 8(1):11-17; Aboul-Enein, H.Y. *et al.*, Journal of Liquid Chromatography, 1991, 14(4) : 667-73; y Teo, S.K. *et al.*, Chirality, 2003, 15(4) : 348-351.

No se pretende que los enfoques y compuestos específicos mostrados anteriormente sean limitativos. Las estructuras químicas en los esquemas en el presente documento representan variables que se definen por el presente documento según las definiciones del grupo químico (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de compuestos en el presente documento, ya se identifique por el mismo nombre de variable (es decir, R¹, R², R³, etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un experto habitual en la técnica.

Dentro de los medios de químicos expertos habituales en la técnica se encuentran métodos adicionales de sintetizar compuestos de las fórmulas en el presente documento y sus precursores sintéticos, incluyendo aquellos dentro de rutas no mostradas explícitamente en los esquemas en el presente documento. En la técnica se conocen transformaciones químicas sintéticas y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos aplicables e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son sólo las que dan como resultado la formación de compuestos estables.

40 Composiciones

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas libres de pirógenos que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I (por ejemplo, que incluye cualquiera de las fórmulas en el presente documento), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador aceptable. El/los portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros componentes de la formulación y, en el caso de un portador farmacéuticamente aceptable, no perjudicial para el receptor del mismo en cantidades usadas normalmente en medicamentos.

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Si se requiere, puede potenciarse la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas mediante métodos bien conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Véase "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly WaterSoluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)", David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y

5 "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples", Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

Otro método conocido de potenciar la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de esta invención opcionalmente formulado con un poloxámero, tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o

10 copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la patente estadounidense 7.014.866; y las publicaciones de patente estadounidense 20060094744 y 20060079502.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e

15 intradérmica). En determinadas realizaciones, el compuesto de las fórmulas en el presente documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden estar presentes convenientemente en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins,

20 Baltimore, MD (20ª ed. 2000).

Tales métodos preparativos incluyen la etapa de asociar con la molécula que va a administrarse, componentes tales como el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los principios activos con portadores líquidos, liposomas o portadores sólidos

25 divididos finamente o ambos, y entonces si es necesario conformando el producto.

En determinadas realizaciones preferidas, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas tales como cápsulas, sobres o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo;

30 como polvo o gránulos; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, o incluido en liposomas y como bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blandas pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden aumentar de manera beneficiosa la tasa de absorción del compuesto.

En el caso de comprimidos para su uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones acuosas, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de

35 suspensión. Si se desea, pueden añadirse determinados agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen pastillas para chupar que comprenden los componentes en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

40

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, viales y ampollas selladas, y pueden almacenarse en un estado

50 secado por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Tales disoluciones para inyección pueden estar en forma de, por ejemplo, una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o

55 disolvente no tóxico, aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como medio disolvente o de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de productos inyectables, tal como lo son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones

60 en aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

65

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar los principios activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante inhalación o aerosol nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Se conoce que tal administración es eficaz con fármacos para la disfunción eréctil: Rabinowitz JD y Zaffaroni AC, patente estadounidense 6.803.031, cedida a Alexza Molecular Delivery Corporation.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos fácilmente accesibles mediante la aplicación tópica. Para la aplicación por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contiene los principios activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, parafina líquida, vaselina filante, propilenglicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. En esta invención también se incluyen parches transdérmicos para la vía tópica y la administración iontoforética.

La aplicación de los agentes terapéuticos objeto puede ser local, de modo que se administra en el sitio de interés. Pueden usarse diversas técnicas para proporcionar las composiciones objeto al sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trocates, proyectiles, gel Pluronic, endoprótesis, polímeros de liberación sostenida de fármaco u otros dispositivos que proporcionan acceso interno.

Por tanto, según aún otra realización, los compuestos de esta invención pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis o catéteres. En la técnica se conocen recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos y se muestran a modo de ejemplo en las patentes 6.099.562; 5.886.026 y 5.304.121. Normalmente los recubrimientos son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), etileno-acetato de vinilo y mezclas de los mismos. Opcionalmente los recubrimientos pueden cubrirse adicionalmente mediante una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos deben incluirse dentro de la definición de portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se usan estos términos en el presente documento. En una realización preferida, se formula un compuesto de fórmula I en un hidrogel para administrarlo al ojo tal como se describe en la publicación de patente estadounidense US 2005074497.

Según otra realización, la invención proporciona un método de recubrimiento de un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Resultará obvio para los expertos en la técnica que el recubrimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

Según otra realización, la invención proporciona un método de impregnación de un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o una composición de esta invención. Los dispositivos de liberación de fármaco implantables incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o bolos de polímero biodegradable, cápsulas de polímero no degradable, que puede difundir y obleas de polímero biodegradable.

Según otra realización, la invención proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de modo que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

Según otra realización, la invención proporciona un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnado con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de modo que dicho compuesto se libera de dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.

Cuando un órgano o tejido es accesible debido a su extirpación del paciente, puede bañarse tal órgano o tejido en

un medio que contiene una composición de esta invención, puede aplicarse una composición de esta invención sobre el órgano o puede aplicarse una composición de esta invención de cualquier otra manera conveniente.

En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un segundo agente terapéutico.

5 El segundo agente terapéutico incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe que tiene o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra con un agente inmunomodulador, antiangiogénico o antineoplásico. Tales agentes se describen en detalle en la patente estadounidense 5.635.517, así como en las publicaciones de patente PCT WO 2005097125, WO 2005055929, WO 2004041190, WO 2006060507, WO 2006058008, WO 2006053160, WO 2005044178, WO 2004100953, WO 2006089150, WO 2006036892, WO 10 2006018182, WO 2005082415, WO 2005048942, WO 2005042558, WO 2005035714 y WO 2005027842; y en las publicaciones de patente estadounidense US 2005100529, US 2006030594, US 2005143344 y US 2006079461, describiendo cada una de las anteriores segundos agentes terapéuticos que pueden combinarse con lenalidomida.

15 En una realización, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un estado seleccionado de síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin; carcinoma de tiroides papilar y folicular; cáncer de próstata; leucemia linfocítica crónica, amiloidosis, síndrome de dolor regional complejo tipo I, melanoma maligno, radiculopatía, mielofibrosis, glioblastoma, gliosarcoma, gliomas malignos, leucemia mielógena, neoplasia de células plasmáticas que no responde al tratamiento, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma folicular, melanoma de cuerpos ciliares y crónico, melanoma del iris, melanoma 20 interocular recurrente, melanoma de extensión extraocular, tumores sólidos, linfoma de células T, linfoma eritroide, leucemia monoclonal y monocítica; leucemia mielóide, tumor cerebral, meningioma, tumores de la médula espinal, cánceres de tiroides, linfoma de células del manto, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de células renales, mielofibrosis, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma de células grandes o macroglobulinemia de Waldenstrom.

25 En otra realización, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un estado seleccionado de sueño disfuncional, hemoglobinopatía, anemia, degeneración macular, aterosclerosis, reestenosis, dolor, inmunodeficiencias, lesión de SNC y síntomas relacionados, trastornos del SNC, enfermedad parasitaria o enfermedad relacionada con el asbesto.

30 Incluso más preferiblemente el segundo agente terapéutico formulado conjuntamente con un compuesto de esta invención es un agente útil en el tratamiento de síndromes mielodisplásicos o mieloma múltiple.

35 En otra realización preferida, el segundo agente terapéutico se selecciona de aldesleukina; un inhibidor de MAP cinasa p38 tal como se da a conocer en el documento US 2006079461; un inhibidor de 24-hidroxilasa inhibidor tal como se da a conocer en el documento WO 2006036892; una aminopteridinona tal como se da a conocer en el documento WO 2006018182; un inhibidor de IGF-R tal como se da a conocer en el documento WO 2005082415; un inhibidor de COX-2 tal como se da a conocer en el documento WO 2005048942; un oligómero de nucleobases tal como se da a conocer en el documento WO 2005042558; un compuesto de clorpromazina tal como se da a conocer 40 en el documento WO 2005027842.

Aún en otra realización preferida, el segundo agente terapéutico se selecciona de pemetrexed, topotecán, doxorubicina, bortezomib, gemcitabina, dacarbazina, dexametasona, Biaxin, Doxil, vincristina, Decadron, azacitidina, rituximab, prednisona, docetaxel, melfalán o combinaciones de los mismos.

45 En otra realización, la invención proporciona formas farmacéuticas separadas de un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico que están asociadas entre sí. El término "asociadas entre sí" tal como se usa en el presente documento significa que las formas farmacéuticas separadas se envasan juntas o se unen de otra manera entre sí de modo que es fácilmente evidente que se prevé que las formas farmacéuticas separadas se vendan y 50 administren juntas (dentro del plazo de menos de 24 horas una con respecto a la otra, consecutiva o simultáneamente).

55 En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Tal como se usa en el presente documento, El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno que está tratándose, impedir el avance del trastorno que está tratándose, provocar la regresión del trastorno que está tratándose o potenciar o mejorar el/los efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) de otra terapia.

60 La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basadas en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, 1966, Cancer Chemother Rep, 50: 219. El área de superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537. Una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede oscilar entre aproximadamente 0,005 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg, más preferiblemente 65 entre 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg, más preferiblemente entre 0,05 mg/kg y aproximadamente 60 mg/kg.

Las dosis eficaces también variarán, tal como reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y el estado de salud general del paciente, es uso de excipientes, la posibilidad de uso conjunto con otros tratamientos terapéuticos tal como el uso de otros agentes y el criterio del médico encargado. Por ejemplo, puede determinarse la orientación para seleccionar una dosis eficaz mediante referencia a la información de prescripción para lenalidomida.

Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente el 20% y el 100% de la dosificación utilizada normalmente en un régimen de monoterapia usando sólo ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente el 70% y el 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells *et al*, ed., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000).

Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos a los que se hizo referencia anteriormente actuarán de manera sinérgica con los compuestos de esta invención. Cuando esto sucede, permitirá reducir la dosificación eficaz del segundo agente terapéutico y/o del compuesto de esta invención con respecto a la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos o bien del segundo agente terapéutico o bien de un compuesto de esta invención, mejoras sinérgicas en la eficacia, mejora en la facilidad de administración o uso y/o reducción del gasto global de la preparación o formulación del compuesto.

Usos médicos

Según otra realización, la invención proporciona un compuesto o una composición de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se trata de manera beneficiosa mediante lenalidomida en un paciente que lo necesita. Tales enfermedades se conocen bien en la técnica y se dan a conocer en la patente estadounidense 5.635.517, así como en las publicaciones de patente PCT WO 2005097125, WO 2005055929, WO 2004041190, WO 2006060507, WO 2006058008, WO 2006053160, WO 2005044178, WO 2004100953, WO 2006089150, WO 2006036892, WO 2006018182, WO 2005082415, WO 2005048942, WO 2005042558, WO 2005035714 y WO 2005027842; y en las publicaciones de patente estadounidense US 2005100529, US 2006030594, US 2005143344 y US 2006079461.

En una realización preferida, la enfermedad o el estado se selecciona de síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin; carcinoma de tiroides papilar y folicular; cáncer de próstata; leucemia linfocítica crónica, amiloidosis, síndrome de dolor regional complejo tipo I, melanoma maligno, radiculopatía, mielofibrosis, glioblastoma, gliosarcoma, gliomas malignos, leucemia mielógena, neoplasia de células plasmáticas que no responde al tratamiento, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma folicular, melanoma de cuerpos ciliares y crónico, melanoma del iris, melanoma interocular recurrente, melanoma de extensión extraocular, tumores sólidos, linfoma de células T, linfoma eritroide, leucemia monoblástica y monocítica; leucemia mieloide, tumor cerebral, meningioma, tumores de la médula espinal, cánceres de tiroides, linfoma de células del manto, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de células renales, mielofibrosis, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma de células grandes o macroglobulinemia de Waldenstrom.

En otra realización, la enfermedad se selecciona de síndromes mielodisplásicos o mieloma múltiple.

La identificación de un paciente que necesita tal tratamiento puede ser según el criterio de un paciente o un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo opinión) u objetiva (por ejemplo medible mediante una prueba o método diagnóstico).

En otra realización, el uso o compuesto o composición para su uso anteriores comprende uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección de segundo agente terapéutico puede realizarse de cualquier segundo agente terapéutico que se sabe que es útil para la administración conjunta con lenalidomida. La elección de segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o el estado particular que va a tratarse. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden emplearse en los usos de esta invención son los indicados anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico.

En una realización, el segundo agente terapéutico y la enfermedad correspondiente para la que el segundo agente terapéutico se administra conjuntamente con un compuesto de esta invención se indica en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Segundos agentes terapéuticos para diversas enfermedades o estados

Segundo agente terapéutico	Enfermedad o estado
Irinotecán	Mieloma múltiple

Aldesleukina	Prevención o tratamiento de tumores
Inhibidor de MAP cinasa p38	Mieloma múltiple
Inhibidor de 24-hidroxilasa	Cáncer
Aminopteridinona	Cáncer
Inhibidor de IGF-1R	Tratamiento de tumores
Inhibidor de COX-2	Neoplasia
Oligómero de nucleobases	Neoplasia
Clorpromazina	Neoplasia
Pemetrexed	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Topotecán	Carcinoma de ovarios y peritoneal primario
Doxorubicina	Carcinoma de ovarios y peritoneal primario
Doxorubicina y dexametasona	Mieloma múltiple
Bortezomib	Mieloma múltiple
Gemcitabina	Cáncer pancreático
DTIC (dacarbazina)	Mieloma maligno
Bortezomib	Mieloma múltiple
DVd (Doxil, vincristina y Decadron)	Mieloma múltiple
Azacitidina	Síndrome mielodisplásico
Radioterapia	Glioblastoma, gliosarcoma, glioma maligno
Rituximab	Leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular, linfoma de células del manto, macroglobulinemia de Waldenstrom
Prednisona	Mielofibrosis
Docetaxel	Tumor sólido
Melfalán	Mieloma múltiple
Bortezomib y dexametasona	Mieloma múltiple

El término “administrado conjuntamente” tal como se usa en el presente documento significa que el segundo agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de esta invención como parte de una única forma farmacéutica (tal como una composición de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico tal como se describió anteriormente) o como múltiples formas farmacéuticas separadas. Alternativamente, el agente adicional puede administrarse antes de, consecutivamente con o después de la administración de un compuesto de esta invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el/los segundo(s) agente(s) terapéutico(s) se administran mediante métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico a un paciente no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención al paciente en otro momento durante un tratamiento.

Los expertos en la técnica conocen bien cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos y puede encontrarse orientación para la dosificación en las patentes y solicitudes de patente publicadas a las que se hace referencia en el presente documento, así como en Wells *et al*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) y otros textos médicos. Sin embargo, está dentro del ámbito del experto en la técnica determinar el intervalo de cantidad eficaz óptimo del segundo agente terapéutico.

En una realización de la invención en la que está presente un segundo agente terapéutico, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menor de lo que sería su cantidad eficaz si no se administra el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor de lo que sería su cantidad eficaz si no se administra el compuesto de esta invención. De esta manera, pueden minimizarse los efectos secundarios no deseados asociados con dosis altas de cualquier agente. Otras posibles ventajas (incluyendo, sin limitación, regímenes de dosificación mejorados y/o coste del fármaco reducido) resultarán evidentes para los

expertos en la técnica.

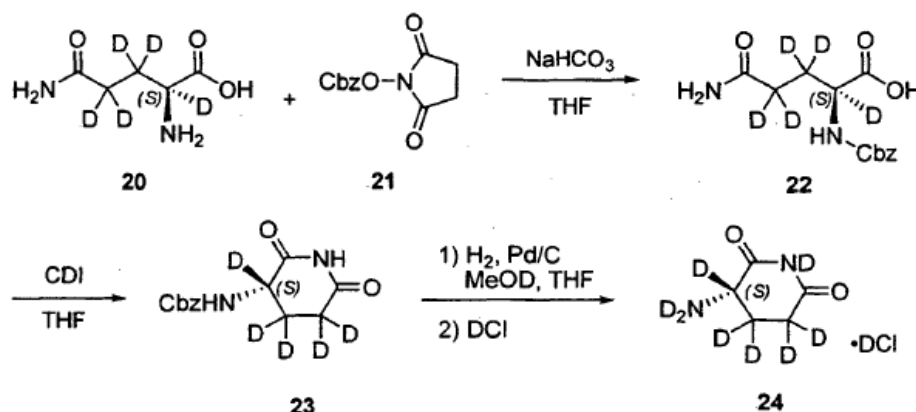
Aún en otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula la solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, o bien como una composición individual o bien como formas farmacéuticas separadas, para el tratamiento o la prevención en un paciente de una enfermedad, un trastorno o un síntoma indicado anteriormente.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento o la prevención en un paciente de una enfermedad, un trastorno o un síntoma de la misma descrito en el presente documento.

Ejemplos

EJEMPLO 1. Síntesis de sal de cloruro de deuterio de (S)-3-(amino-d₂)(piperidin-1,3,4,4,5,5-d₆)-2,6-diona (24). Se preparó el producto intermedio 24 tal como se explica resumidamente en el esquema 3 a continuación. Los detalles de la síntesis son tal como sigue.

Esquema 3: Preparación del producto intermedio 24.



Síntesis de ácido (S)-5-amino-(2-benciloxicarbonilamino)-5-oxo-(2,3,3,4,4-d₅)pentanoico (22). Se añadió óxido de deuterio (Cambridge Isotopes, el 99% atómico de D, 2,5 ml) a una suspensión de L-glutamina-2,3,3,4,4-d₅ 20 (CDN Isotopes, el 99,2% atómico de D, 2,58 g, 17,09 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (150 ml) y se agitó la suspensión durante 0,25 horas (h). Se añadió N-(benciloxicarboniloxi)succinimida 21 (8,93 g, 35,88 mmol, 2,1 equiv.) en una porción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 42 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida para eliminar la mayoría del tetrahidrofurano y se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) al sólido aceitoso residual. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml). Se descartó la fase orgánica. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 1-2 con una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y hielo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (5 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo de tipo gel. Se disolvió el residuo en metanol (30 ml), se diluyó la disolución con tolueno (30 ml) y se concentró la mezcla a presión reducida. Se volvió a disolver el residuo en metanol (30 ml) y se diluyó la disolución resultante con tolueno (30 ml) y entonces se sembró antes de la concentración. Se concentró la mezcla a presión reducida a temperatura ambiente para dar un sólido blanco. Se suspendió el sólido en tolueno/heptano 1:1 (60 ml) y se concentró a presión reducida. Se secó el sólido blanco resultante a alto vacío durante 1,75 horas para dar 3,80 g (78%) de 22.

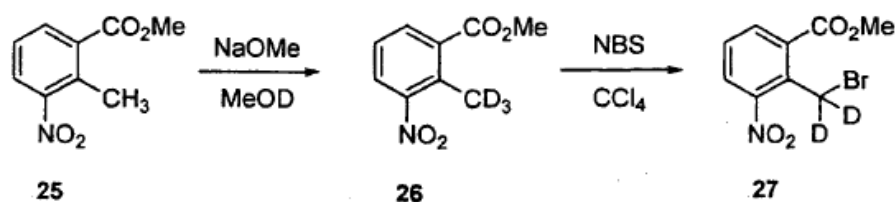
Síntesis de (S)-2,6-dioxo(piperidin-3,4,4,5,5-d₅)-3-ilcarbamato de bencilo (23). Se calentó una mezcla de 22 (3,27 g, 11,47 mmol, 1,0 equiv.) y N,N'-carbonildiimidazol "CDI" (3,60 g, 13,72 mmol, 1,2 equiv.) en tetrahidrofurano (75 ml) a reflujo durante 8,5 horas. Se formó una disolución transparente tras aproximadamente 0,75 horas y se desarrolló un color amarillo gradualmente a lo largo del transcurso de la reacción. Se enfrió la mezcla reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar la mayoría del tetrahidrofurano y se repartió el aceite amarillo residual entre acetato de etilo (150 ml) y ácido clorhídrico 1 N (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite incoloro que cristalizó lentamente. Se purificó el producto bruto en un sistema de cromatografía automatizado de Analogix eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 25-67%/heptanos. Se concentraron las fracciones que contenían producto a presión reducida para dar 2,41 g (79%) de 23 como un sólido blanco.

Síntesis de sal de cloruro de deuterio de (S)-3-(amino-d₂)(piperidin-1,3,4,4,5,5-d₆)-2,6-diona (24). Se calentó una mezcla de 23 y metanol-d₁ (Cambridge Isotopes, el 99% atómico de D, 10 ml) hasta que se disolvieron todos los sólidos, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se volvió a disolver el

sólido residual en una mezcla de metanol-d₁ (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió Pd al 10%-C (50 mg). Se sometió la mezcla a hidrogenación a 35-40 psi de presión de hidrógeno durante 2,75 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite, que se lavó con metanol-d₁ (40 ml). Se añadió una disolución de cloruro de deuterio al 35% en óxido de deuterio (Aldrich, el 99,5% atómico de D, 0,75 ml) a los filtrados combinados. Tras varios minutos, se formó una pequeña cantidad de sólido blanco. Entonces se concentró la mezcla a presión reducida para dar un sólido húmedo. Se secó por azeótropo el sólido húmedo concentrando a presión reducida con tolueno (4 x 25 ml). Se secó adicionalmente el sólido blanco resultante a alto vacío a temperatura ambiente durante 1,5 horas para dar 0,58 g (103%) de 24.

- 10 **EJEMPLO 2. Síntesis de 2-(bromometil-d₂)-3-nitrobenzoato de metilo (27).** Se preparó el producto intermedio 27 tal como se explica resumidamente en el esquema 4 a continuación. Los detalles de la síntesis son tal como sigue.

Esquema 4. Preparación del producto intermedio 27.

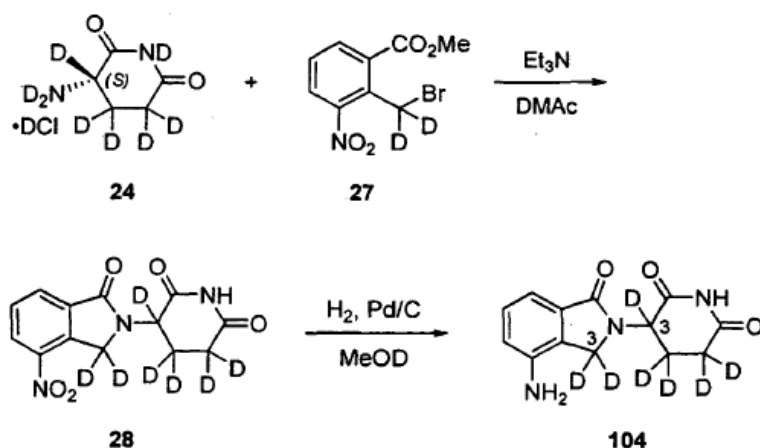


15 Síntesis de 2-(metil-d₃)-3-nitrobenzoato de metilo (26). Se disolvió sodio (0,27 g, 11,7 mmol, el 11,7% molar) en metanol-d₁ (Aldrich, el 99,5% atómico de D, 250 ml). Se añadió 2-metil-3-nitrobenzoato de metilo 25 (19,5 g, 100 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 25 horas. Se retiró una alícuota de la mezcla de reacción y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. La ¹H-RMN del sólido residual mostró una incorporación de aproximadamente el 88% de deuterio en el grupo 2-metil. Se calentó la mezcla a reflujo durante 18 horas adicionales. La ¹H-RMN de una alícuota mostró una incorporación de aproximadamente el 92% de deuterio. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón. Se combinó este sólido con aproximadamente 1,6 g de material (aproximadamente el 95% de D) de un lote anterior y se disolvieron todos los sólidos en metanol-d₁ (200 ml) reciente. Se añadió una disolución de sodio (0,27 g, 11,7 mmol) en metanol-d₁ (15 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 24 horas. La ¹H-RMN de una alícuota mostró una incorporación de aproximadamente el 99% de deuterio. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón. Se disolvió el sólido en metil terc-butil éter (600 ml) y se lavó la disolución con agua (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 19,3 g (rendimiento combinado del 88%) de 26 como un sólido blanquecino.

35 Síntesis de 2-(bromometil-d₂)-3-nitrobenzoato de metilo (27). Se añadió peróxido de benzoílo (el 25% de agua) (1,6 g, 4,5 mmol, al 5% molar) a una suspensión de 26 (17,8 g, 90 mmol, 1,0 equiv.) y N-bromosuccinimida (17,8 g, 99 mmol, 1,1 equiv.) en tetracloruro de carbono (350 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 22,5 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron N-bromosuccinimida (5,3 g, 30 mmol, 0,33 equiv.) y peróxido de benzoílo (el 25% de agua) (0,5 g) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 8 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se lavó la suspensión orgánica amarilla con disolución saturada de tiosulfato de sodio (250 ml), agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 27,9 g de producto bruto que cristalizó parcialmente. Se disolvió el producto bruto en un volumen mínimo de diclorometano y se adsorbió sobre gel de sílice. Se cargó en seco el material adsorbido sobre una columna de gel de sílice (400 g) empaquetada en heptanos. Se eluyó la columna con heptanos (2 l), metil terc-butil éter al 5%/heptanos (2 l), metil terc-butil éter al 10%/heptanos (2 l) y metil terc-butil éter al 20%/heptanos (3,5 l). Se concentraron las fracciones que contenían producto a presión reducida y se trituró el sólido resultante con hexanos (aproximadamente 100 ml), se filtró y se secó para dar 20,2 g (81%) de 27 como un sólido de color amarillo pálido.

50 **EJEMPLO 3. Síntesis de 3-(4-amino-1-oxo-2,2-d₂-isoindolin-2-il)(piperidin-3,4,4,5,5-d₅)-2,6-diona (104).** Se preparó el compuesto 104 tal como se explica resumidamente en el esquema 5 a continuación. Los detalles de la síntesis se indican a continuación.

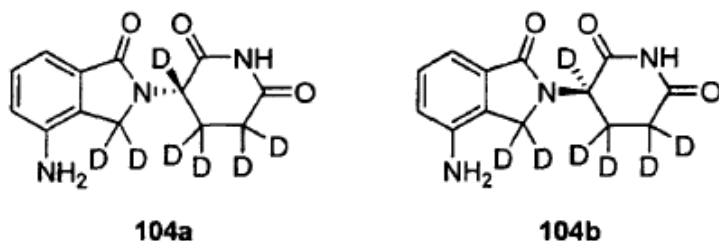
Esquema 5. Preparación del compuesto 104



5 Síntesis de 3-(4-nitro-1-oxo-3,3-d₂-isoindolin-2-il)(piperidin-3,4,4,5,5-d₅)-2,6-diona (28). Se añadió gota a gota trietilamina (1,05 g, 1,45 ml, 10,4 mmol, 2,1 equiv.) mediante jeringa a una suspensión con agitación de 24 (0,86 g, 4,97 mmol, 1,0 equiv.) y 27 (1,37 g, 4,37 mmol, 1,0 equiv.) en N,N-dimetilacetamida anhidra (15 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente 85°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se volvió de color azul oscuro tras el calentamiento y se volvió a formar una suspensión. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se
 10 añadió lentamente óxido de deuterio (Cambridge Isotopes, el 99% atómico de D, 10 ml) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla durante 10 minutos, entonces se filtró el sólido, se lavó con óxido de deuterio (20 ml) y después con metanol-d₁ (Cambridge Isotopes, el 99% atómico de D, 20 ml) y se secó para dar 1,01 g de 28 como un sólido de color gris pálido. La ¹H-RMN mostró que 28 contenía aproximadamente el 7-8% de H en la posición 3 del anillo de piperidindiona y aproximadamente el 6-7% de H en la posición 3 del anillo de isoindolinona. Entonces se suspendió una porción del producto bruto 28 (500 mg) en acetonitrilo (40 ml) y se añadió óxido de deuterio (Cambridge Isotopes, el 99,8% atómico de D, 4 ml) seguido por trietilamina (0,23 ml, 1,68 mmol). Se calentó la suspensión a reflujo durante 8 h, se enfrió hasta ta y se agitó durante la noche. Se filtró el sólido, se lavó con acetonitrilo (5 ml) y se secó para dar 371 mg de un sólido blanquecino. La ¹H-RMN mostró que el 28 recuperado contenía aproximadamente el 3% de H en la posición 3 del anillo de piperidindiona y aproximadamente el 2% de H en la posición 3 del anillo de isoindolinona.
 15
 20

Síntesis de 3-(4-amino-1-oxo-3,3-d₂-isoindolin-2-il)(piperidin-3,4,4,5,5-d₅)-2,6-diona (104). Se añadieron aproximadamente 10 mg de paladio al 10% sobre carbono (aproximadamente el 50% de humedad con óxido de deuterio) a una suspensión de 28 (350 mg) en metanol-d₁ (Cambridge Isotopes, el 99% atómico de D, 350 ml) y se sometió la mezcla a una atmósfera de gas deuterio (aproximadamente 50 psi) durante 5 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó el lecho con metanol-d₁ (100 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un sólido blanco con algún material gomoso presente. Se trituró el producto bruto con acetato de etilo caliente (aproximadamente 20 ml) y se filtró mientras estaba caliente para dar 261 mg de 104 como un sólido de color tostado claro. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5,42 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,79 (d, J = 7,9, 1H), 6,91 (d, J = 7,0, 1H), 7,19 (dd, J₁ = 7,6, J₂ = 7,6, 1H), 11,02 (s, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 111,08, 117,04, 126,16, 129,55, 133,04, 144,32, 144,38, 169,62, 172,01, 173,69. HPLC (método: columna Zorbax 4,6x50 mm SB-Aq 3,5 μm - método del gradiente ACN al 2-98% + ácido fórmico al 0,1% a lo largo de 6,0 min. con MSD en modo de ESI positivo; 0,63 ml/min.; longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,99 min.; pureza del 98,6%; EM (M+H): 267,0.
 25
 30
 35

EJEMPLO 4. Separación quiral del compuesto 104. Se separaron los enantiómeros del compuesto 104 por medio de cromatografía quiral tal como se describe a continuación.



40 Se disolvieron lotes de 104 (25 mg/lote) para inyección en el instrumento de HPLC en metanol-D (Cambridge Isotopes, el 99% atómico de D, 15-17 ml/lote) por medio de sonicación. Se llevó a cabo la separación en 36 inyecciones en una columna Daicel ChiralPak AD (20 x 250 mm, 10 μm) con aproximadamente 1400 μl de disolución de 104 por inyección. Se eluyó cada serie con el sistema de disolventes isopropanol/hexanos mostrado en la tabla 2 a continuación.
 45

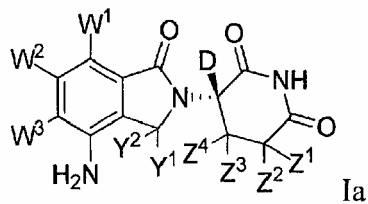
Tabla 2. Sistema de disolventes para la separación con HPLC quiral

Tiempo (min.)	Velocidad de flujo (ml/min.)	IPA (%)	Hexanos (%)
0	10	40	60
2	12	40	60
25	12	50	50
27	12	50	50
28	12	40	60
33	12	40	60

- 5 Se combinaron las fracciones que contenían el 1^{er} enantiómero que eluyó y se concentraron para dar 34,2 mg como un sólido blanquecino. El análisis mediante HPLC quiral indicó que el 1^{er} enantiómero que eluyó tenía un e.e. >99%. El análisis mediante HPLC indicó que la muestra era pura al 95,8%. La ¹H-RMN mostró que el 1^{er} enantiómero que eluyó contenía aproximadamente el 2% de H en la posición 3 del anillo de piperidindiona y aproximadamente el 2% de H en la posición 3 del anillo de isoindolinona. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5,41 (s, 2H), 6,79 (d, J = 7,9, 1H), 6,91 (d, J = 7,3, 1H), 7,18 (dd, J₁ = 7,9, J₂ = 7,3, 1H), 10,99 (s, 1H). HPLC (método: columna Zorbax 4,6x50 mm SB-Aq 3,5 μm - método del gradiente ACN al 2-98% + ácido fórmico al 0,1% a lo largo de 6,0 min. con MSD en modo de ESI positivo; 0,63 ml/min.; longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,91 min.; pureza del 95,8%; HPLC quiral (método: columna Chiralpak AD 25 cm - método isocrático hexano al 50%/isopropanol al 50% durante 45 minutos a 0,600 ml/min.; longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 12,08 min.; e.e. >99%. EM (M+H): 267,3.
- 10
- 15 Se combinaron las fracciones que contenían el 2^o enantiómero que eluyó y se concentraron para dar 29,1 mg como un sólido de color tostado claro. El análisis mediante HPLC quiral indicó que el 2^o enantiómero que eluyó tenía un e.e. >99%. El análisis mediante HPLC indicó que la muestra era pura al >99%. La ¹H-RMN mostró que el 2^o enantiómero que eluyó contenía aproximadamente el 2% de H en la posición 3 del anillo de piperidindiona y aproximadamente el 2% de H en la posición 3 del anillo de isoindolinona. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5,41 (s, 2H), 6,79 (d, J = 7,9, 1H), 6,91 (d, J = 7,6, 1H), 7,18 (dd, J₁ = 7,9, J₂ = 7,3, 1H), 10,98 (s, 1H). HPLC (método: columna Zorbax 4,6x50 mm SB-Aq 3,5 μm - método del gradiente ACN al 2-98% + ácido fórmico al 0,1% a lo largo de 6,0 min. con MSD en modo de ESI positivo; 0,63 ml/min.; longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,91 min.; pureza del 99,6%; HPLC quiral (método: columna Chiralpak AD 25 cm - método isocrático hexano al 50%/isopropanol al 50% durante 45 minutos a 0,600 ml/min.; longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 14,75 min.; e.e. >99,3%. EM (M+H): 267,3.
- 20
- 25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada W se selecciona independientemente de hidrógeno o deuterio;

10 cada Y se selecciona independientemente de hidrógeno o deuterio;

cada Z se selecciona independientemente de hidrógeno o deuterio; y

15 cada miembro de al menos un par de Z unido a un átomo de carbono común es deuterio.

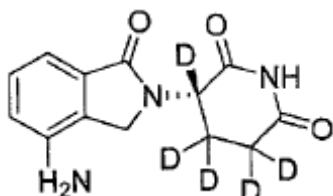
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W¹, W² y W³ son iguales.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que W¹, W² y W³ son simultáneamente hidrógeno.

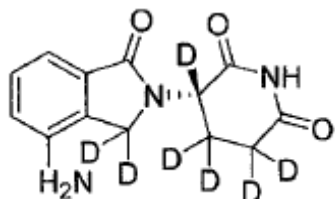
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Z¹, Z², Z³ y Z⁴ son simultáneamente deuterio.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que cada Y es simultáneamente deuterio.

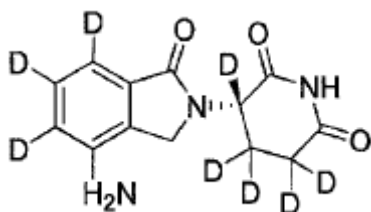
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



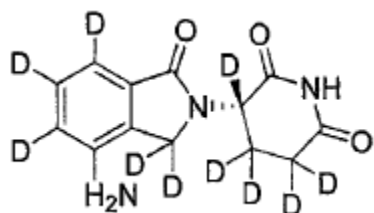
compuesto 102a,



30 compuesto 104a,



compuesto 105a,



compuesto 106a,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto comprende menos del 25% del otro enantiómero.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto comprende menos del 5% del otro enantiómero.
- 10 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto comprende menos del 2% del otro enantiómero.
- 15 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el compuesto tiene una incorporación de deuterio de al menos el 90% en cada átomo de deuterio designado.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el compuesto tiene una incorporación de deuterio de al menos el 97% en cada átomo de deuterio designado.
- 20 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.
13. Composición farmacéutica libre de pirógenos que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado seleccionado de síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin; carcinoma de tiroides papilar y folicular; cáncer de próstata; leucemia linfocítica crónica, amiloidosis, síndrome de dolor regional complejo tipo I, melanoma maligno, radiculopatía, mielofibrosis, glioblastoma, gliosarcoma, gliomas malignos, leucemia mielógena, neoplasia de células plasmáticas que no responde al tratamiento, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma folicular, melanoma de cuerpos ciliares y crónico, melanoma del iris, melanoma interocular recurrente, melanoma de extensión extraocular, tumores sólidos, linfoma de células T, linfoma eritroide, leucemia monoblástica y monocítica; leucemia mieloide, tumor cerebral, meningioma, tumores de la médula espinal, cánceres de tiroides, linfoma de células del manto, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario,
- 30 35 15. Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad se selecciona de síndromes mielodisplásicos o mieloma múltiple.