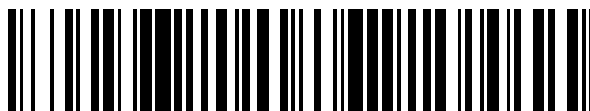


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 388**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/45** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2009 E 09741174 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2358697**

54 Título: **Compuestos de isoindolina para uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**29.10.2008 US 109475 P**

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

**11.02.2016**

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)  
86 Morris Avenue  
Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**MULLER, GEORGE, W. y  
RUCHELMAN, ALEXANDER, L.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 559 388 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

Compuestos de isoindolina para uso en el tratamiento del cáncer

## 1. Campo

5 En esta memoria se proporcionan compuestos de isoindolina, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o varios de tales compuestos y dichos compuestos para uso en el tratamiento, la prevención o el control de diversas enfermedades.

## 2. Antecedentes

## 2.1 Patobiología del cáncer y otras enfermedades

10 El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anormales obtenidas a partir de un tejido normal dado, una invasión de estas células anormales en los tejidos adyacentes o una propagación linfática o a través de la sangre de las células malignas a ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y los estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso de múltiples etapas que comienza con cambios preneoplásicos menores que pueden progresar con ciertas afecciones a neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar de forma clónica y desarrollar una capacidad creciente para invadir, crecer, formar metástasis y heterogeneidad, especialmente en afecciones en las que las células neoplásicas eluden la vigilancia inmune del hospedador. Roitt et al., *Immunology* 17.1-17.12 (3ª ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

15 Existe una enorme variedad de cánceres que se describen con detalle en las publicaciones médicas. Ejemplos incluyen cáncer de pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro e intestino. La incidencia del cáncer sigue aumentando a medida que envejece la población general, ya que se desarrollan nuevos tipos de cáncer, y ya que las poblaciones susceptibles (*p. ej.*, personas infectadas con SIDA o excesivamente expuestas a la luz solar) crecen. Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de cánceres hematológicos (*p. ej.*, mieloma múltiple), están disponibles pocas opciones de tratamiento, especialmente cuando la quimioterapia convencional falla y un trasplante de médula ósea no es una opción. Por lo tanto, existe una enorme demanda de nuevos métodos y composiciones que se puedan utilizar para tratar pacientes con cáncer.

20 Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumores han sido dilucidados. El más directo de estos mecanismos es la secreción en células tumorales de citocinas con propiedades angiogénicas. Ejemplos de estas citocinas incluyen el factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico ( $\alpha$ ,  $\beta$ -FGF), la angiogenina, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el TNF- $\alpha$ . Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la posterior degradación de la matriz extracelular en donde se almacenan algunas citocinas (*p. ej.*,  $\beta$ -FGF). La angiogénesis también puede ser inducida indirectamente a través del reclutamiento de células inflamatorias (especialmente macrófagos) y la posterior liberación de sus citocinas angiogénicas (*p. ej.*, TNF- $\alpha$ ,  $\beta$ -FGF).

30 Una variedad de otras enfermedades y trastornos también se asocian o se caracterizan por una angiogénesis no deseada. Por ejemplo, una angiogénesis mejorada o no regulada ha sido implicada en una serie de enfermedades y afecciones médicas, incluyendo, pero no limitadas a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Ejemplos de tales enfermedades y afecciones incluyen, pero no se limitan a retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, artritis y vitreorretinopatía proliferativa.

35 Por consiguiente, los compuestos que pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citocinas, incluyendo TNF- $\alpha$ , pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades y afecciones.

## 2.2 Métodos de tratamiento del cáncer

45 Una terapia actual contra el cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento con radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, *p. ej.*, Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, compiladores, Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia del cáncer también podría incluir la terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos enfoques plantean inconvenientes significativos para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Además, la cirugía no puede eliminar por completo el tejido neoplásico. La radioterapia solo es eficaz cuando el tejido neoplásico muestra mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La radioterapia también puede provocar frecuentemente efectos secundarios graves. La terapia hormonal rara vez se proporciona como un agente aislado. Aunque la terapia hormonal puede ser eficaz, se usa frecuentemente para prevenir o retrasar la recurrencia de un cáncer después de que otros tratamientos han eliminado la mayoría de las células cancerosas. Las terapias biológicas e inmunoterapias son limitadas en número y pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o inflamaciones, síntomas parecidos a la gripe, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas

del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, hay una diversidad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer actúan inhibiendo la síntesis del ADN, ya sea directa o indirectamente mediante la inhibición de la biosíntesis de precursores de desoxirribonucleótidos trifosfatos, para evitar una replicación del ADN y la posterior división celular. Gilman et al, Goodman y Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, décima ed. (McGraw Hill, Nueva York).

A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, compiladores, Capítulo. 12, secc. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia causa efectos secundarios significativos y a menudo peligrosos, incluyendo náuseas graves, supresión de la médula ósea e inmunosupresión. Además, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan una resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, las células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares utilizados en el protocolo de tratamiento, muestran frecuentemente que son resistentes a otros fármacos, incluso si esos agentes actúan a través de mecanismos diferentes a los de los fármacos utilizados en el tratamiento específico. Este fenómeno se conoce como fármaco pleiotrópico o resistencia a múltiples fármacos. Debido a una resistencia a los fármacos, muchos cánceres resultan o se vuelven refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico convencionales.

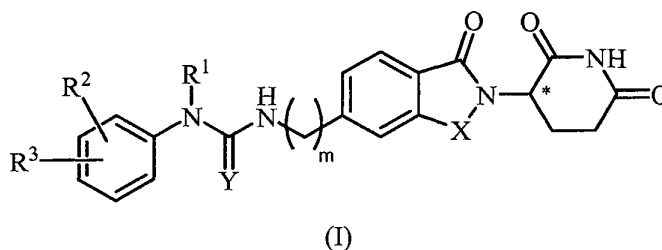
Otras enfermedades o afecciones asociadas o que se caracterizan por una angiogénesis no deseada también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como protamina, heparina y esteroides son útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades específicas. Taylor et al, Nature 297:307 (1982); Folkman et al, Science 221:719 (1983); y documentos de Patente de Estados Unidos n° 5.001.116 y 4.994.443.

El documento de Solicitud de Patente WO 2008/027542 da a conocer compuestos de isoindolina con 5 sustituciones, y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para uso en el control de la angiogénesis o el tratamiento del cáncer.

Sin embargo, existe una necesidad significativa de métodos eficaces para el tratamiento, la prevención y el control del cáncer y otras enfermedades y afecciones, particularmente para enfermedades que son refractarias a los tratamientos convencionales, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal, a la vez que reducen o evitan los efectos tóxicos y/o los efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

### 3. Compendio

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:



o a una sal, un solvato o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es C(=O) o CH<sub>2</sub>;

Y es O;

m es un número entero 0, 1, 2 o 3;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es -NO<sub>2</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-OH, alquil C<sub>0-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>21</sup> o -(CH<sub>2</sub>-Z)<sub>0-2</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, -NO<sub>2</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-OH, alquil C<sub>0-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>21</sup> o -(CH<sub>2</sub>-Z)<sub>0-2</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>;

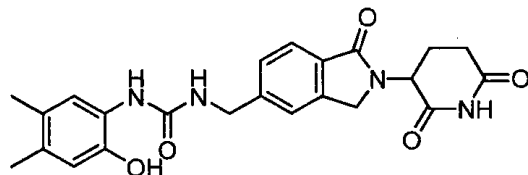
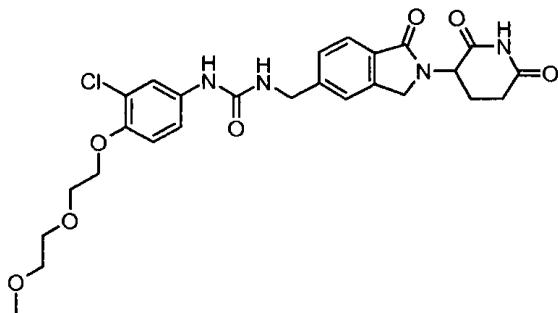
R<sup>21</sup> es arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>22</sup>, en donde el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo están sustituidos cada uno opcionalmente con uno o varios alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>22</sup> es -NH<sub>2</sub> o heterociclilo de 5 a 6 miembros; y

Z es CH<sub>2</sub>, NH u O;

con la condición de que cuando R<sup>3</sup> es halógeno, entonces R<sup>2</sup> es alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5-6 miembros).

La invención se refiere además a un compuesto, que es:



5

o una sal, un solvato o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, y a uno o varios excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En adición a la misma, la invención se refiere a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar, controlar o prevenir una enfermedad o un trastorno, en donde la enfermedad o el trastorno es cáncer, un trastorno asociado con la angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el asbesto, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, una lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con el TNFα.

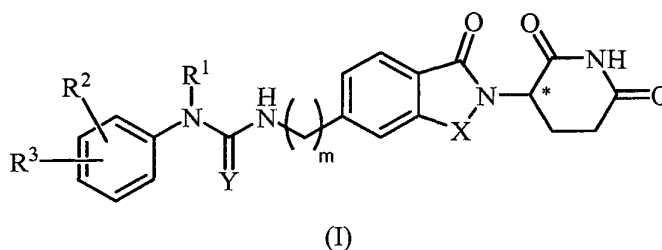
En esta memoria se proporcionan compuestos de isoindolina, y sales, solvatos, profármacos o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

También se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en este documento, *p. ej.*, un compuesto de Fórmula 1, que incluye un único enantiómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal, un solvato o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable; en combinación con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables.

También se proporcionan en este documento métodos de tratamiento, prevención o control de diversas enfermedades en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento, *p. ej.*, un compuesto de Fórmula I, que incluye un único enantiómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros del mismo, o una sal, un solvato o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.

#### 4. Descripción detallada

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:



o a una sal, un solvato o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es C(=O) o CH<sub>2</sub>;

Y es O;

m es un número entero 0, 1, 2 o 3;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es -NO<sub>2</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-OH, alquil C<sub>0-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>21</sup> o -(CH<sub>2</sub>-Z)<sub>0-2</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>;

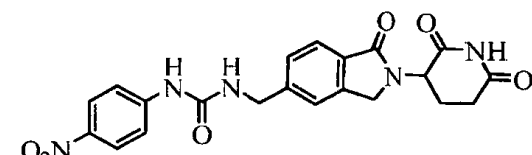
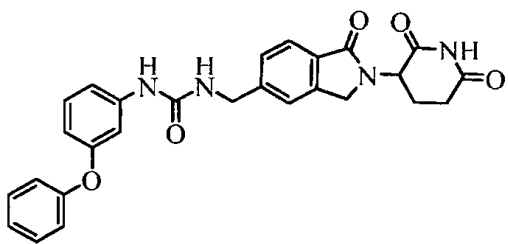
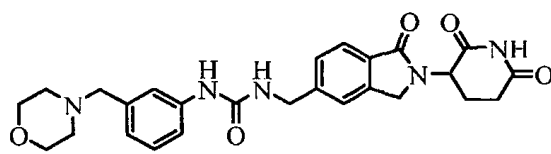
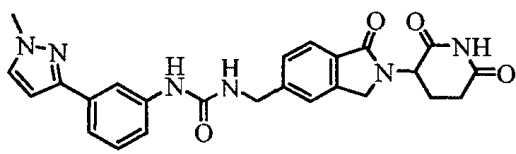
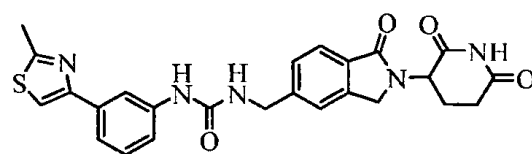
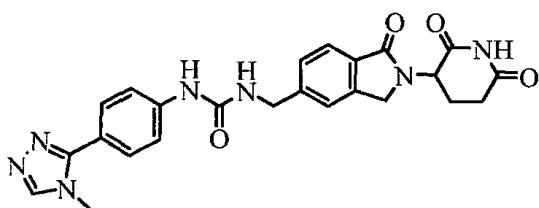
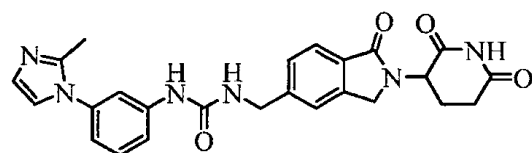
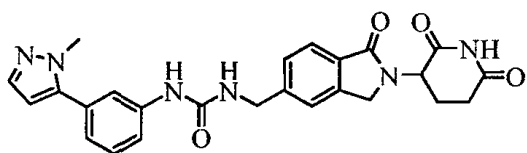
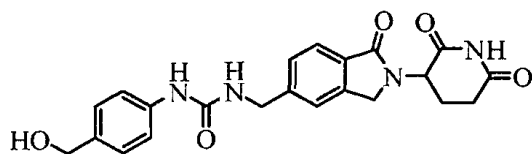
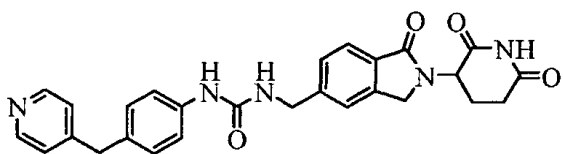
5 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, -NO<sub>2</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-OH, alquil C<sub>0-4</sub>-NH<sub>2</sub>, NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>21</sup> o -(CH<sub>2</sub>-Z)<sub>0-2</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>;

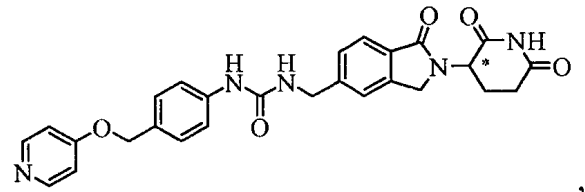
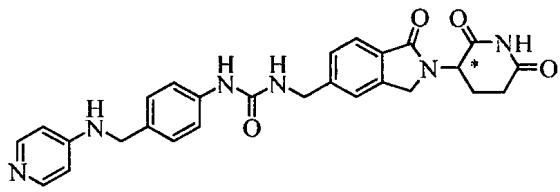
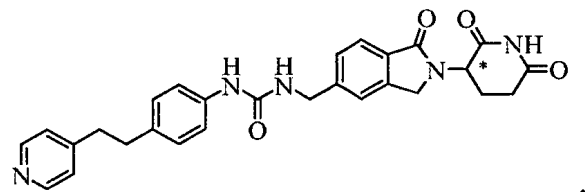
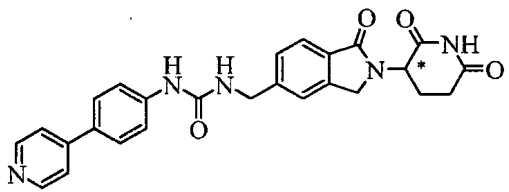
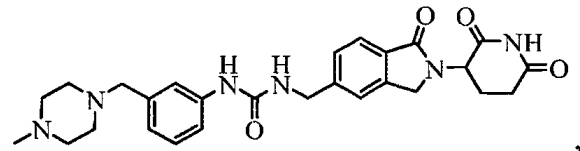
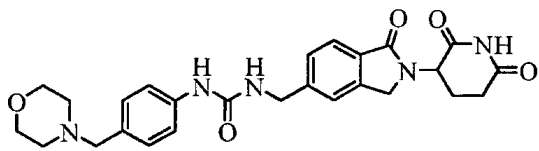
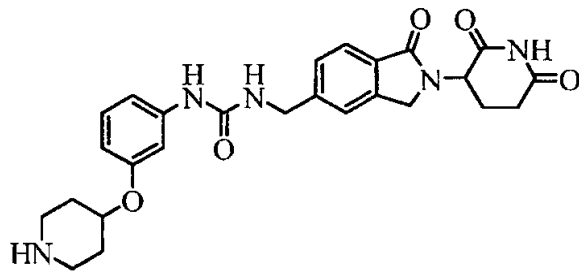
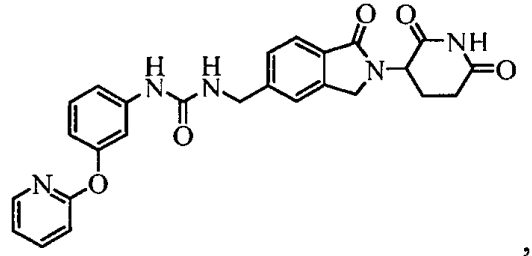
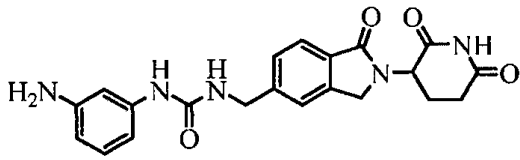
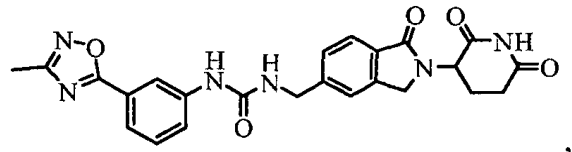
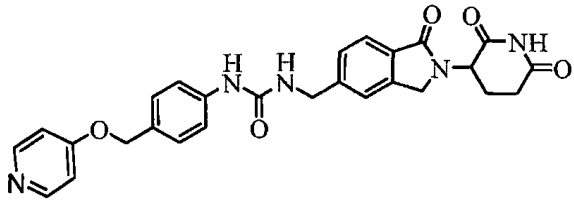
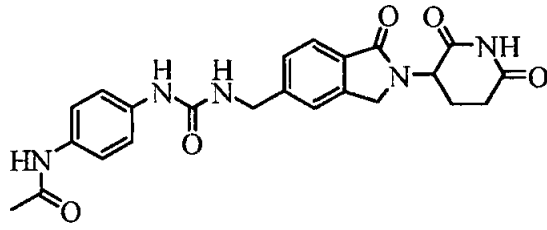
10 R<sup>21</sup> es arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>22</sup>, en donde el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo están sustituidos cada uno opcionalmente con uno o varios alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>22</sup> es -NH<sub>2</sub> o heterociclilo de 5 a 6 miembros; y

Z es CH<sub>2</sub>, NH u O;

con la condición de que cuando R<sup>3</sup> es halógeno, entonces R<sup>2</sup> es alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5-6 miembros). En una  
 15 realización de la invención, el R<sup>2</sup> del compuesto es amino, acetamido, hidroxilo, nitro, aminometilo, hidroximetilo, 2-  
 metil-1*H*-imidazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4-metil-piperazin-1-il)metilo, 2-metil-2*H*-pirazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-  
 pirazol-3-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, morfolinometilo, (piridin-4-il)metilo, (piridin-4-iloxi)metilo,  
 feoxi, piridin-2-iloxi, piperidin-4-iloxi, 2-aminoacetoxi o 2-piperazin-1-ilacetoxi; y/o R<sup>3</sup> del compuesto es hidrógeno,  
 20 amino, acetamido, hidroxilo, nitro, aminometilo, hidroximetilo, 2-metil-1*H*-imidazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4-  
 metil-piperazin-1-il)metilo, 2-metil-2*H*-pirazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-  
 3-ilo, morfolinometilo, (piridin-4-il)metilo, (piridin-4-iloxi)metilo, feoxi, piridin-2-iloxi, piperidin-4-iloxi, 2-aminoacetoxi o  
 2-piperazin-1-ilacetoxi. En otras realizaciones de la invención, el compuesto es:





5

10



clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosa-  
 to sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozoci-  
 na; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido;  
 5 teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de  
 trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mos-  
 taza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de  
 vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de  
 vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina, 20-epi-1,25 dihidroxi-  
 10 vitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonis-  
 tas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; ana-  
 grelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; anti-  
 proteína morfogenética I de dorsalización; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oli-  
 gonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; gen de la apoptosis, moduladores; reguladores de la apoptosis;  
 15 ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; desaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1;  
 axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; an-  
 tagonistas de *BCR/ABL*; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamici-  
 na B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A;  
 bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptote-  
 20 cina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor del derivado de  
 cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (IcaS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorlnas;  
 cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A;  
 colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptofici-  
 25 na 8; derivados de criptoficina A; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina;  
 factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida;  
 dexrazoxano; dexverapamil; diaziquna; didemnina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol;  
 dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; drona-  
 30 binol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina;  
 epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de  
 etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; feuretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona;  
 35 fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotermustina; texafirina de gadoli-  
 nio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsul-  
 fam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona;  
 ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec<sup>®</sup>), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor  
 de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxoru-  
 40 bicina; ipomeanol, 4; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida  
 F; triacetato de lamelarina-N; laureotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptolestatina; letrozol; factor  
 inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol;  
 liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7;  
 45 lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de luteccio; lisofilina;  
 péptidos lífticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores  
 de la metaloproteínasa matricial; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF;  
 mifepristona; miltefosina; milimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de creci-  
 miento de fibroblastos mitoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina corióni-  
 50 ca humana; monofosforil-lípido A + sk de la pared celular de micobacteria; mopidamol; agente anticancerígeno de  
 mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas  
 N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemo-  
 rrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina;  
 oblimersen (Genasense<sup>®</sup>); 06-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón;  
 55 ondansetrón; oracina; inductor oral de citocinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel;  
 análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; pano-  
 mifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozol;  
 perflubrón; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato  
 de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo  
 60 de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil  
 bis-acridona; prostaglandina 12; inhibidores del proteasoma; modulador inmunológico basado en proteína A; inhibi-  
 dor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfa-  
 tasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxi-etileno hemo-  
 globina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la proteína transferasa ras farnesil;  
 65 inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas;  
 retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A;  
 sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibi-  
 dores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol;  
 proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina;  
 espongistatina 1; escualamina; estipiámidas; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido su-  
 peractivo vasoactivo intestinal; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metiyoduro de tamoxifeno; tauromusti-  
 na; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclo-



rodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vaporeotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la ofapoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersén (Genasense<sup>®</sup>), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron<sup>®</sup>), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa<sup>®</sup>, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-II, interferón alfa, interferón alfa pegilado (*p. ej.*, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil<sup>®</sup>), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de estramustina sódica (Emcyt<sup>®</sup>), sulindac y etopósido. En otra realización de la invención, la composición se formula para una administración de dosis única. Una realización adicional de la invención es la composición que se formula como una forma de dosificación oral, parenteral o intravenosa, opcionalmente en donde la forma de dosificación oral es un comprimido o cápsula. En otra realización de la invención, el compuesto es para uso en un método para tratar, controlar o prevenir una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o el trastorno es cáncer, un trastorno asociado con la angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el asbesto, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, una lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con el TNF $\alpha$ . De acuerdo con una realización adicional de la invención, el compuesto se utiliza en el método y la enfermedad es cáncer; en donde, de acuerdo con una realización adicional de la invención, el cáncer es cáncer hematológico o sólido. De acuerdo con una realización adicional de la invención, el compuesto se utiliza en el método, el cual comprende además la administración de uno o varios agentes activos adicionales. En otra realización de la invención, el compuesto se administra por vía oral o parenteral.

#### 30 4.1 Definiciones

Para facilitar la comprensión de la descripción expuesta en este documento, a continuación se define una variedad de términos.

En general, la nomenclatura utilizada en esta memoria y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacología descritos en este documento son aquellos bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente invención tienen generalmente el mismo significado que entiende comúnmente un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta descripción.

El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, pero no se limita a un primate (*p. ej.*, ser humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en este documento haciendo referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o varios síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En general, el tratamiento se produce después de la aparición de la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad o el trastorno como resultado de la administración de uno o varios agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con una enfermedad o un trastorno de este tipo.

Los términos "prevenir", "evitando" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o varios de sus síntomas. En general, la prevención se produce antes de la aparición de la enfermedad o el trastorno.

Los términos "controlar", "controlando" y "control" se refieren a prevenir o retrasar la progresión, la difusión o el empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o varios de sus síntomas. A veces, los efectos beneficiosos en un sujeto provenientes de un agente profiláctico o terapéutico, no dan como resultado una cura de la enfermedad o el trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende que incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar en cierta medida, uno o varios de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se está tratando. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina o médico clínico.

El término "Cl<sub>50</sub>" se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto que se requiere para una inhibición del 50% de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para uso en contacto con el tejido o el órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, Rowe et al., compiladores, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª edición, Ash y Ash compiladores, Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson compilador, CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004.

El término "alrededor" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular tal y como lo determina un experto normal en la técnica, lo que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "alrededor" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, el término "alrededor" o "aproximadamente" significa dentro del 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,05% de un valor o intervalo dado.

Las expresiones "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto que se administra, solo o en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o varios síntomas de una afección, trastorno o enfermedad. Tal y como se emplea en esta memoria, "ingrediente activo" y "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en este documento.

Los términos "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto, o a una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o varios síntomas de una afección, trastorno o enfermedad.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado saturado monovalente, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes. El término "alquilo" también abarca un alquilo lineal y ramificado, a menos que se especifique lo contrario. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarbonado lineal saturado monovalente que tiene 1 a 20 (C<sub>1-20</sub>) átomos de carbono, en realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarbonado lineal saturado monovalente que tiene 1 a 20 (C<sub>1-20</sub>), 1 a 15 (C<sub>1-15</sub>), 1 a 12 (C<sub>1-12</sub>), 1 a 10 (C<sub>1-10</sub>), o 1 a 6 (C<sub>1-6</sub>) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado ramificado monovalente saturado 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), 3 a 12 (C<sub>3-12</sub>), 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>) o 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Tal y como se usa en este documento, grupos alquilo lineales C<sub>1-6</sub> y ramificados C<sub>3-6</sub> también se denominan "alquilo inferior". Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas) y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal saturado de 1 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado monovalente ramificado saturado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o varios, en una realización, uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes. El término "alquenilo" también abarca radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o alternativamente configuraciones "E" y "Z", como es apreciado por los expertos normales en la técnica. Tal y como se utiliza en esta memoria, el término "alquenilo" abarca un alquenilo tanto lineal como ramificado, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, alquenilo C<sub>2-6</sub> se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alquenilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), 2 a 12 (C<sub>2-12</sub>), 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>) o 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), 3 a 12 (C<sub>3-12</sub>), 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>) o 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o varios, en una realización, uno a cinco, enlaces triples de carbono. El alquinilo que contiene uno o varios, en una realización, uno a cinco, enlaces triples carbono-carbono. El alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes. El término "alquinilo" también abarca los alquinilos lineales y ramificados, a menos que se especifique lo contrario. En ciertas realizaciones, el alquinilo es un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), 2 a 12 (C<sub>2-12</sub>), 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>) o 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), 3 a 12 (C<sub>3-12</sub>), 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>) o 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH) y propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH). Por

ejemplo, alquinilo C<sub>2-6</sub> se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

5 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente cíclico saturado con puentes y/o sin puentes, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 12 (C<sub>3-12</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>) o de 3 a 7 (C<sub>3-7</sub>) átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo y adamantilo.

10 El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o a un grupo aromático multícíclico que contienen al menos un anillo hidrocarbonado aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 (C<sub>6-20</sub>), de 6 a 15 (C<sub>6-15</sub>) o de 6 a 10 (C<sub>6-10</sub>) átomos en el anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, en donde uno de los anillos es aromático y los otros pueden estar saturados, parcialmente insaturados o ser aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas realizaciones, el arilo puede también estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes.

15 El término "aralquilo" o "aril-alquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con arilo. En ciertas realizaciones, ambos alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes.

20 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o a un grupo aromático multícíclico que contiene al menos un anillo aromático, en donde al menos un anillo aromático contiene uno o varios heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, S y N. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S y/o uno a cuatro átomos de N, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menor y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. El heteroarilo puede estar fijado a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, dando como resultado la creación de un compuesto estable. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15 o de 5 a 10 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo y xantenilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo puede estar también opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes.

35 El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo monocíclico no aromático y/o a un sistema de anillo multícíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en donde uno o varios de los átomos del anillo no aromático son heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, S o N; y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 o de 5 a 6 átomos en el anillo. En ciertas realizaciones, el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillo condensado o puentado, y en donde los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno, se pueden cuaternizar opcionalmente, y algunos anillos pueden estar parcial o totalmente saturados, o ser aromáticos. El heterociclilo puede estar fijado a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono dando como resultado la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranoilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranoilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β-carbolinilo, carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranoilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridimilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidimilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolínilo, indolizínilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindotinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolo-  
45 piridinilo, oxazolilo, oxiranoilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y 1,3,5-tritianoilo. En  
50 ciertas realizaciones, el anillo heterocíclico también puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes.

El término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y/o yodo.

60 Las expresiones "ópticamente activos" y "enantioméricamente activos" se refieren a una colección de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico de no menos de aproximadamente 50%, no menos de aproximadamente 70%, no

5 menos de aproximadamente 80%, no menos de aproximadamente 90%, no menos de aproximadamente 91%, no menos de aproximadamente 92%, no menos de aproximadamente 93%, no menos de aproximadamente 94%, no menos de aproximadamente 95%, no menos de aproximadamente 96%, no menos de aproximadamente el 97%, no menos de aproximadamente 98%, no menos de aproximadamente 99%, no menos de aproximadamente 99,5% o no menos de aproximadamente 99,8%.

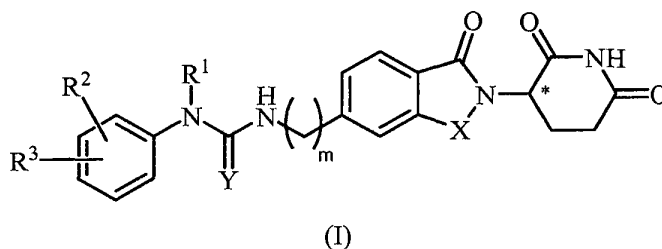
10 En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). El (+) y (-) se utilizan para indicar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que es girado un plano de luz polarizada por el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levógiro, es decir, el compuesto hace girar el plano de la luz polarizada hacia la izquierda o en sentido contrario a las agujas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrógiro, es decir, el compuesto hace rotar el plano de luz polarizada hacia la derecha o en el sentido de las agujas del reloj. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

15 El término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en este documento o a una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente, unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

#### 4.2 Compuestos

20 En este documento se proporcionan compuestos de isoindolina, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o varios de tales compuestos, y métodos de uso de los mismos para el tratamiento, la prevención o el control de diversas enfermedades.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I:



o a una sal, un solvato, un profármaco o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

- 25 X es C(=O) o CH<sub>2</sub>;
- Y es O;
- m es un número entero 0, 1, 2 o 3;
- R<sup>1</sup> es hidrógeno;
- 30 R<sup>2</sup> es -NO<sub>2</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-OH, alquil C<sub>0-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>21</sup> o -(CH<sub>2</sub>-Z)<sub>0-2</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, -NO<sub>2</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-OH, alquil C<sub>0-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>21</sup> o -(CH<sub>2</sub>-Z)<sub>0-2</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>;
- 35 R<sup>21</sup> es arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>22</sup>, en donde el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo están sustituidos cada uno opcionalmente con uno o varios alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>22</sup> es -NH<sub>2</sub> o heterociclilo de 5 a 6 miembros; y
- Z es CH<sub>2</sub>, NH u O;

con la condición de que cuando R<sup>3</sup> es halógeno, entonces R<sup>2</sup> es alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5-6 miembros).

40 En ciertas realizaciones, X es CH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, X es C(=O).

En ciertas realizaciones, Y es O.

En ciertas realizaciones, Z es CH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, Z es NH. En ciertas realizaciones, Z es O.

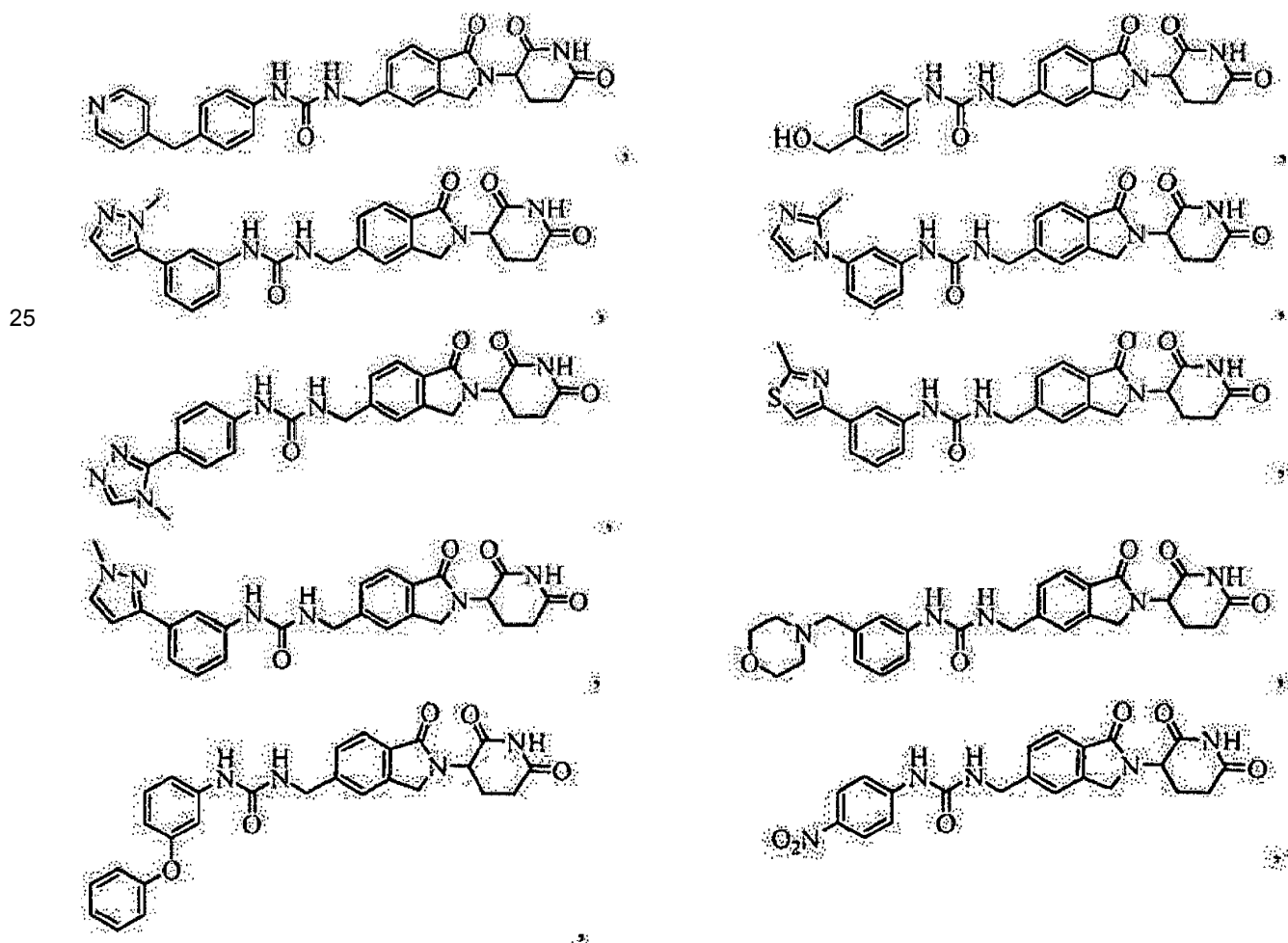
En ciertas realizaciones, m es 0. En ciertas realizaciones, m es 1. En ciertas realizaciones, m es 2. En ciertas realizaciones, m es 3.

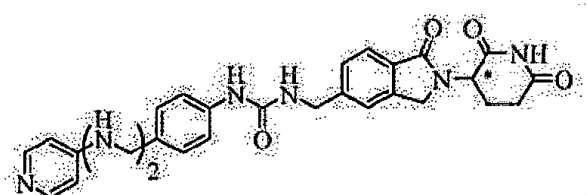
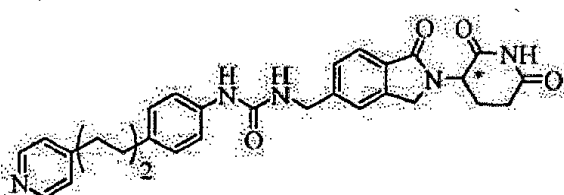
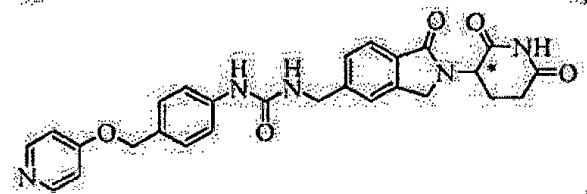
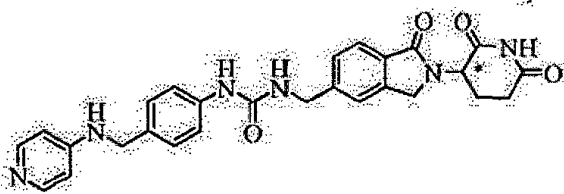
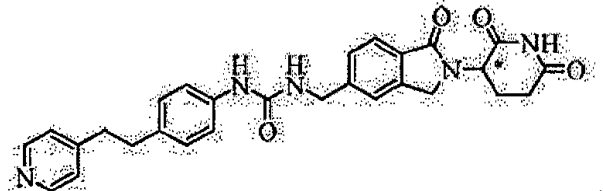
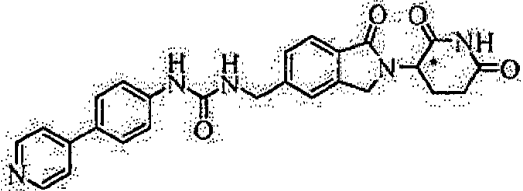
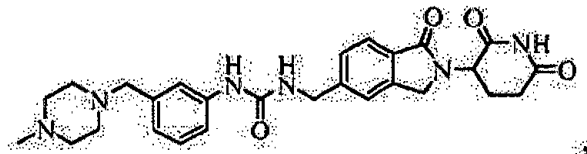
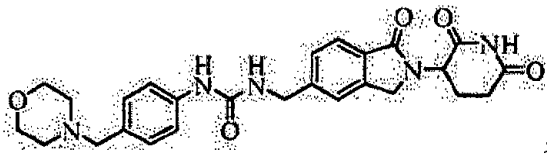
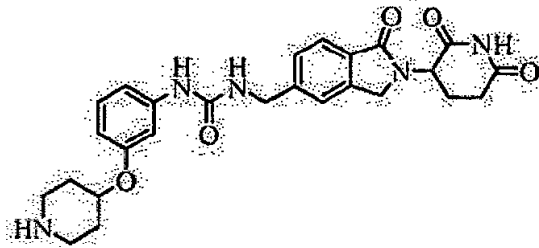
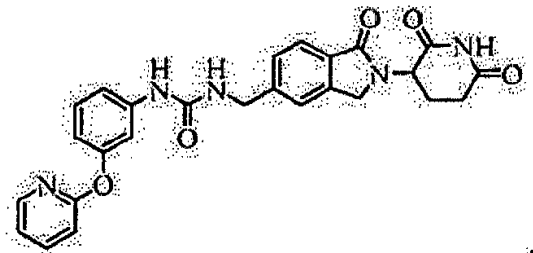
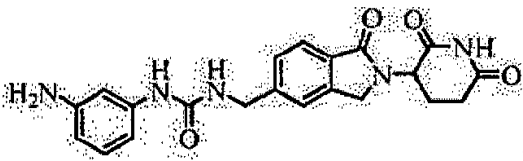
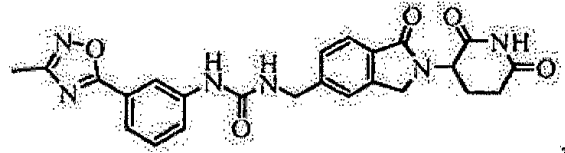
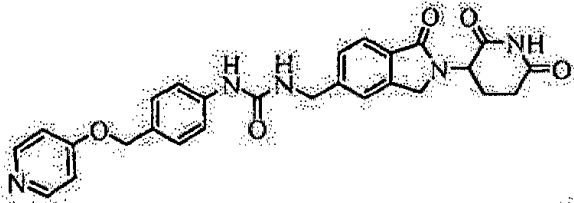
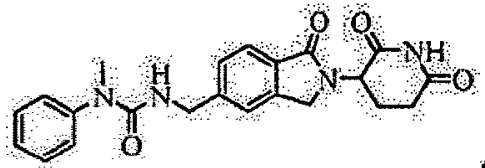
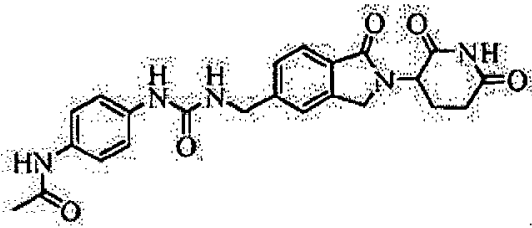
En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

5 En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es nitro. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquil C<sub>0-6</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquil C<sub>0-6</sub>-OH. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquil C<sub>0-4</sub>-NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es -OR<sup>21</sup>, en donde R<sup>21</sup> es como se describe en este documento. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es amino, acetamido, hidroxilo, nitro, aminometilo, hidroximetilo, 2-metil-1*H*-imidazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4-metilpiperazin-1-il)metilo, 2-metil-2*H*-pirazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, morfolinometilo, (piridin-4-il)metilo, (piridin-4-iloxi)metilo, feoxi, piridin-2-iloxi, piperidin-4-iloxi, 2-aminoacetoxi o 2-piperazin-1-ilacetoxi.

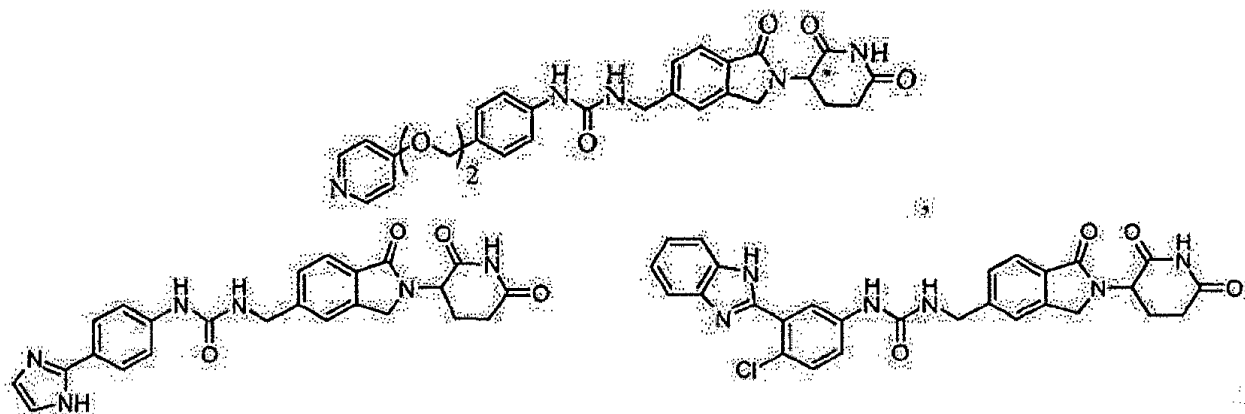
15 En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es nitro. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquil C<sub>0-6</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5 a 10 miembros), en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>0-6</sub>-OH. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquil C<sub>0-4</sub>-NH<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es -OR<sup>21</sup>, en donde R<sup>21</sup> es como se describe en este documento. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno, amino, acetamido, hidroxilo, nitro, metilo, aminometilo, hidroximetilo, 2-metil-1*H*-imidazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4-metil-piperazin-1-il)metilo, 2-metil-2*H*-pirazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, morfolinometilo, (piridin-4-il)metilo, (piridin-4-iloxi)metilo, feoxi, piridin-2-iloxi, piperidin-4-iloxi, 2-aminoacetoxi o 2-piperazin-1-ilacetoxi.

En una realización, el compuesto es:





5



o una sal, un solvato, un profármaco y un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos proporcionados en este documento se entiende que incluyen todos los estereoisómeros posibles, a menos que se especifique una estereoquímica particular. Cuando el compuesto proporcionado en este documento contiene un grupo alqueno u alqueniilo, el compuesto puede existir como uno o una mezcla de isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, el compuesto puede existir como un único tautómero o como una mezcla de tautómeros. Esto puede estar en forma de tautomería de protones en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o la llamada tautomería de valencia en el compuesto que contiene un resto aromático. De ello se deduce que un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

10 Los compuestos proporcionados en este documento pueden ser enantioméricamente puros, tal como un enantiómero individual o un diastereómero individual, o ser mezclas estereoisoméricas, tales como una mezcla de enantiómeros, una mezcla racémica o una mezcla de diastereoisómeros. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente, para compuestos que experimentan epimerización, a la administración del compuesto en su forma (*R*) equivalente, para compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (*S*). Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis a partir de un precursor ópticamente puro adecuado, la síntesis asimétrica a partir de materiales de partida aquirales, o la resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales diastereoméricas o derivatización en aductos diastereoméricos seguida de separación.

15 Cuando el compuesto proporcionado en este documento contiene un resto ácido o básico, también se puede proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable (Véanse, Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stahl y Wermuth, compiladores; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002).

20 Los ácidos adecuados para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

25 Las bases adecuadas para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, alifáticas y aromáticas, que incluyen L-arginina, benetamina, benzatina, colina, doanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina; 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

El compuesto descrito en este documento también se puede proporcionar como un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto y es fácilmente convertible en el compuesto original *in vivo*. Los profármacos son útiles frecuentemente porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el compuesto original no lo es.

El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas en comparación con el compuesto original. Un profármaco se puede convertir en el fármaco original mediante diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véanse Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich et al. en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., compilador, Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38; Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130; Fleisher et al., *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella et al., *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan et al. *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; y Waller et al., *Br J. Clin. Pharmacol.* 1989, 28, 497-507.

#### 4.3 Métodos de tratamiento, prevención y control

En una realización, se proporcionan en esta memoria compuestos para uso en métodos de tratamiento, prevención y/o control de diversas enfermedades o trastornos utilizando un compuesto proporcionado en este documento, que incluye un enantiómero individual, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la misma. Sin estar limitados por una teoría particular, los compuestos proporcionados en este documento pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citocinas, incluyendo, pero no limitadas a, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TL-12, IL-18, GM-CSF y/o IL-6. Sin estar limitados por una teoría particular, los compuestos proporcionados en este documento pueden estimular la producción de ciertas otras citocinas que incluyen la IL-10, y también actuar como una señal coestimuladora para la activación de linfocitos T, lo que da como resultado un aumento de la producción de citocinas tales como, pero no limitadas a, IL-12 y/o IFN- $\gamma$ . Además, los compuestos proporcionados en este documento pueden mejorar los efectos de las células NK y la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC). Además, los compuestos proporcionados en este documento pueden ser inmunomoduladores y/o citotóxicos y, por tanto, pueden ser útiles como agentes quimioterapéuticos. En consecuencia, sin estar limitados por una teoría particular, algunas o todas estas características que poseen los compuestos proporcionados en este documento, pueden volverlos útiles en el tratamiento, el control y/o la prevención de diversas enfermedades o trastornos. En una realización, el compuesto proporcionado en este documento es citotóxico.

Las enfermedades o trastornos tratables con los métodos proporcionados en este documento incluyen, pero no se limitan a, cáncer, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor incluyendo el Síndrome de Dolor Regional Complejo ("CRPS"), degeneración macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el asbesto, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesiones del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (*p. ej.*, anemia), TNF $\alpha$  y otros trastornos relacionados con citocinas, y otras diversas enfermedades y trastornos.

Ejemplos de cáncer y de afecciones precancerosas incluyen, pero no se limitan a, las descritas en los documentos de patentes de EE.UU. n° 6.281.230 y 5.635.517 de Muller et al., en varias publicaciones de patentes de Estados Unidos de Zeldis, incluyendo los n° de Publ. 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre 2004 (Tratamiento del síndrome mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero 2004 (Tratamiento de varios tipos de cáncer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Tratamiento de enfermedades mieloproliferativas). Los ejemplos también incluyen los descritos en el documento PCT/US04/14004, presentado el 5 de mayo de 2004.

Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cánceres de la piel, tales como melanoma; ganglio linfático; mama; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; tiroides; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; fosas nasales; y los cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos proporcionados en esta memoria son útiles para tratar cánceres de la sangre y de la médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemia linfoblástica, mielógena, linfocítica y mielocítica. Estos compuestos proporcionados en este documento se pueden emplear para tratar, prevenir o controlar tumores primarios o metastásicos.

Otros ejemplos de cánceres incluyen, pero no se limitan a, enfermedad maligna avanzada, amiloidosis, neuroblas-



toma, meningioma, hemangiopericitoma, glioblastoma multiforme con múltiples metástasis en el cerebro, glioblastoma, glioma troncoencefálico, tumor cerebral maligno con pronóstico malo, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma de recto, cáncer colorrectal de Dukes C & D, carcinoma colorrectal no extirpable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia de mieloblastos aguda con cariotipo, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastásico (melanoma localizado, que incluye pero no se limita a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma maligno con derrame pleural, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomasarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejidos blandos con alto riesgo de extirpación, carcinoma hepatocelular no extirpable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico en estadio IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a la quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides y leiomioma. En ciertas realizaciones, el cáncer es metastásico. En ciertas realizaciones, el cáncer es refractario o resistente a la quimioterapia o la radiación.

En otra realización, se proporcionan en este documento métodos de tratamiento, prevención o control de diversas formas de leucemias, tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia de mieloblastos aguda, incluyendo leucemias que han recaído, refractarias o resistentes, como se describen en el documento de publicación EE.UU. n° 2006/0030594, publicado el 9 de febrero 2006. El término "leucemia" se refiere neoplasias malignas de los tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede sufrir una recaída, ser refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recaída" se refiere a una situación en la que los pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia, padecen un regreso de las células leucémicas en la médula ósea y una disminución de las células sanguíneas normales. La expresión "refractaria o resistente" se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en su médula ósea.

En aún otra realización, se proporcionan en este documento métodos de tratamiento, prevención o control de los distintos tipos de linfomas, incluyendo el linfoma de no Hodgkin (LNH). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "LNH" se refiere a una proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmunitario, incluyendo los ganglios linfáticos, la médula ósea, el bazo, el hígado y el tracto gastrointestinal. Ejemplos de LNH incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células del manto, MCL, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio, ILL, linfoma linfocítico difuso mal diferenciado, PDL, linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas no hendidas, DSCCL, folicular linfoma y cualquier tipo de linfomas de células del manto que se pueden observar con el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados o caracterizados por una angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de retina y rubeosis (neovascularización del ángulo). Ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados o caracterizados por una angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, enfermedad debilitadora, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbesto, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada con cáncer, derrame cerebral, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome por delección de 5q.

Los ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a los descritos en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ. 2005/0203142, publicado el 15 de septiembre 2005. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y dolor postoperatorio,

Los ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero no se limitan a, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes de la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis y dolor miofascial.

Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS de tipo I, CRPS de tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpáticamente, causalgia, atrofia de Sudeck del hueso, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia del trigémino, neuralgia post herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión de la médula espinal, dolor central posterior a accidente cerebrovascular, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor posterior a accidente cerebrovascular, neuropatía luética y otras afecciones neuropáticas dolorosas, tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade. Tal como se utiliza en

esta memoria, las expresiones "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o varios de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o provocado, que incluye alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que normalmente solo es levemente doloroso); dolor que es desproporcionado en relación con el evento provocador (*p. ej.*, años de dolor fuerte después de un esguince de tobillo); dolor regional que no está limitado a una distribución nerviosa periférica única; y desregulación autonómica (*p. ej.*, edema, alteraciones en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos cutáneos (pelo y anomalías en el crecimiento de uñas y pelo y ulceración cutánea).

Ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ. 2004/0091455, publicado el 13 de mayo de 2004. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidea (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (PED) y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (RPE).

Ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, las descritos en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ. 2005/0214328A1, publicado el 29 de septiembre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimiento de la epidermis, acné y arrugas. Tal y como se utiliza en esta memoria, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa córnea, incluyendo pero no limitadas a queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratodermia palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilar y queratosis estuco. La expresión "queratosis actínica" también se refiere a la queratosis senil, queratosis senil, verruga senil, plana senilis, queratosis solar, queratodena o queratoma. La expresión "queratosis seborreica" también se refiere a verruga seborreica, verruga senil o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o varios de los siguientes síntomas: pápulas, placas o nódulos eritematosos que parecen rugosos, escamosos sobre superficies expuestas (*p. ej.*, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrecencias de queratina denominadas cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión célula-célula anormal, infiltrados inflamatorios densos y baja prevalencia de carcinomas de células escamosas.

Ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por un sobrecrecimiento de la epidermis incluyen, pero no se limitan a, cualquier afección, enfermedad o trastorno marcado por la presencia de sobrecrecimiento de la epidermis, incluyendo, pero no limitados a, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsenicales, signo de Leser-Trelat, disqueratoma verrugoso (WD), trichostasis espinosa (TS), critroqueratodermia variable (EKV), ictiosis fetal (ictiosis de arlequín), almohadillas de nudillo, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis reticulada y confluyente (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hematoma múltiple), dermatosis, papulosa negra (DPN), síndrome de nevus epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular y acantosis nigricans (AN).

Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ. 2005/0239842A1, publicada en octubre 27, 2005. Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (HPP); hipertensión pulmonar secundaria (HPS); HPP familiar; HPP esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (HAP); hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; adenopatía pulmonar trombótica (APT); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar de las clases funcionales I a IV; e hipertensión pulmonar asociada a, relacionada con, o secundaria a disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altitud elevada, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus que incluye lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Ejemplos de trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ., 2005/0100529, publicado 12 de mayo 2005. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redonda, masas fibróticas y cáncer de pulmón.

Ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, las descritas en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ. 2006/0154880, publicada el 13 de julio 2006. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero no limitados a, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovari*, *L. infantum*, *L. aethiopicum*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haema-*

*tobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.* y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero no limitados a, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.* y *Theileria ssp.*, también están incluidos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniosis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas animales,

Ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ. 2006/0188475, publicado el 24 de agosto 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, carencia de adenosina desaminasa, carencia de anticuerpos con Igs normales o elevadas, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, inmunodeficiencia variable común, carencia de Ig con hiper-IgM, deleciones de la cadena pesada de Ig, carencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, carencia selectiva de una subclase de IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X.

Ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ. 2005/0143344A1, publicado el 30 de junio, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos tales como el síndrome de Tourette, delirio o alteraciones de la conciencia que se producen en un corto período de tiempo, y trastorno amnésico, o problemas de memoria discretos que ocurren en ausencia de otras alteraciones del sistema nervioso central.

Ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ. 2006/0122228, publicado el 8 de junio, 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesiones/daños del SNC y síndromes relacionados que incluyen, pero no se limitan a, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión focal cerebral, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome posterior a la conmoción cerebral, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, SCI completa, SCI incompleta, SCI aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome espinal central, síndrome de Brown-Scquard, síndrome espinal anterior, síndrome del cono medular, síndrome de cauda equina, choque neurogénico, choque medular, nivel de conciencia alterado, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, labilidad emocional, sueño, alteraciones, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteración del comportamiento, déficit cognitivo y crisis.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades víricas, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por reperfusión postisquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad del injerto contra hospedador, rechazo de injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.

Ejemplos de la aterosclerosis y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a los descritos en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ. 2002/0054899, publicado el 9 de mayo de 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo la restenosis después de una intervención vascular tal como angioplastia, colocación de endoprótesis, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular están contempladas en la descripción, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como pero no limitadas a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (ICP), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), angioplastia transluminal percutánea de la carótida (PTA), injerto de derivación coronaria, angioplastia con implante de endoprótesis, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias iliaca, femoral o poplítea, e intervención quirúrgica mediante injertos artificiales impregnados. La siguiente tabla proporciona una lista de las principales arterias sistémicas que pueden tener necesidad de un tratamiento, todas ellas están contempladas por la descripción:

Arteria	Área del Cuerpo Irrigada
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Parte superior del brazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celíaca	Se divide en las arterias gástrica izquierda, esplénica y hepática
Carótida común	Cuello

Arteria	Área del Cuerpo Irrigada
Ilíaca común	Se divide en las arterias ilíaca externa e interna
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Ilíaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Ilíaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, glúteos, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra media	Sacro
Ovárica	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peroneal	Pantorrilla
Popliteal	Rodilla
Tibial posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Cubital	Antebrazo

5 Ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el documento de patente de EE.UU. n° de Publ. 2005/0222209A1, publicado el 6 de octubre de 2005. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, terrores nocturnos, sonambulismo, trastorno de la alimentación relacionado con el sueño y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas, incluyen, pero no se limitan a, síndrome de dolor regional complejo, dolor crónico de espalda, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con el cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de la vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, bradicinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; marcha parkinsoniana; congelación de movimiento; depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos por sinucleína; atrofas sistémicas múltiples; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelosa; síndrome de Shy-Draper; enfermedad de la motoneurona con rasgos parkinsonianos; demencia de cuerpos de Lewy; trastornos de patología tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelosa de SCA-3; parkinsonismo con distonía ligada al cromosoma X; enfermedad priónica; trastornos hipercinéticos; corea; balismo; temblores con distonía; esclerosis lateral

amiotrófica (ELA); trauma del SNC y mioclonía.

Ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el documento de patente de EE.UU. nº de Publ. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio, 2005. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de las células CD34+.

Ejemplos de TNF $\alpha$  y otras citocinas relacionadas con trastornos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los documentos WO 98/03502 y WO 98/54170. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedades de resorción ósea, tales como artritis; hipercalcemia; reacción del injerto contra el huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; ictus; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras afecciones artríticas, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad del injerto contra el huésped, consunción, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, VIH, SIDA e infecciones oportunistas en el SIDA; trastornos relacionados con el AMPc tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión postisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones víricas, tales como las causadas por los virus del herpes; conjuntivitis vírica; o dermatitis atópica,

En ciertas realizaciones, el uso de compuestos proporcionados en este documento en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, particularmente de vacunas contra el cáncer, como se describe en el documento de patente de EE.UU. nº de Publ. 2007/0048327, publicado el 1 de marzo de 2007, también está incluido. Este aspecto de la descripción se refiere también a los usos de compuestos proporcionados en combinación con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros usos diversos de compuestos inmunomoduladores, tales como la reducción o la desensibilización de reacciones alérgicas.

Dependiendo de la afección, el trastorno o la enfermedad a tratar y del estado del sujeto, un compuesto proporcionado en este documento se puede administrar por vías de administración oral, parenteral (*p. ej.*, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual y/o tópica (*p. ej.*, transdérmica o local), y se pueden formular solos o juntos en una unidad de dosificación adecuada con un vehículo, portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos, adecuados para cada vía de administración.

La dosis puede estar en forma de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis que se administran al día a intervalos apropiados. La dosis o subdosis se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que contienen desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg o desde 0,5 aproximadamente a aproximadamente 100 mg de ingrediente(s) activo(s) por unidad de dosificación, y si el estado del paciente lo requiere, la dosis se puede administrar como una infusión continua, a modo de alternativa.

En ciertas realizaciones, un nivel de dosificación adecuado es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día (mg/kg por día), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg por día o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/kg por día.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del ingrediente activo, particularmente de aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 900 y aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Las composiciones se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, incluyendo una vez, dos veces, tres veces y cuatro veces por día.

Se entenderá, sin embargo, que la dosis específica, el nivel y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente particular se puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador sometido a terapia.

## 4.4 Segundos agentes activos

Los compuestos proporcionados en este documento también se pueden combinar o utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento, la prevención y/o el control de diversas enfermedades o trastornos para los que son útiles los compuestos proporcionados en este documento. Se cree que ciertas combinaciones, pueden actuar de forma sinérgica en el tratamiento de determinados tipos de enfermedades o trastornos, y de afecciones y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. Un compuesto proporcionado en este documento que incluye un enantiómero individual, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros del mismo, o una sal, un solvato o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, también puede actuar para aliviar efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "en combinación" incluye el uso de más de un agente terapéutico. Sin embargo, el uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden o la ruta en la que se administran los agentes terapéuticos a un sujeto con una afección, trastorno o enfermedad. Un primer agente terapéutico (*p. ej.*, un agente terapéutico tal como un compuesto proporcionado en este documento) se puede administrar antes de (*p. ej.*, 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 12 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), junto con, o con posterioridad a (*p. ej.*, 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 12 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de un segundo agente terapéutico a un sujeto que se va a tratar.

La idoneidad de una ruta de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (*p. ej.*, si se puede administrar por vía oral sin que se descomponga antes de entrar en el torrente sanguíneo) y de la enfermedad a tratar. En ciertas realizaciones, la vía de administración para los compuestos proporcionados en esta memoria es oral. En ciertas realizaciones, las vías de administración para los segundos agentes activos o ingredientes proporcionados en este documento son como las que se describen en Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56ª ed., 2002).

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea y una vez o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de enfermedad que está siendo tratada o controlada, la gravedad y el estadio de la enfermedad, y la cantidad de compuestos proporcionados en este documento y cualquier agente activo adicional opcional, administrado concurrentemente al paciente.

También se describe en esta memoria un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados, asociados con una terapia convencional, que incluye, pero sin limitación, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos proporcionados en este documento y otros ingredientes activos se pueden administrar a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

Cuando un compuesto proporcionado en este documento se usa junto con uno o varios agentes terapéuticos, una composición farmacéutica que contiene tales otros agentes, además del compuesto proporcionado en este documento, se puede utilizar, pero no es necesario. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento incluyen aquellas que también contienen uno o varios otros agentes terapéuticos, además de un compuesto proporcionado en este documento.

Uno o varios segundos ingredientes o agentes activos se pueden utilizar en los métodos y composiciones proporcionados en este documento. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (*p. ej.*, proteínas) o moléculas pequeñas (*p. ej.*, moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

Ejemplos de agentes activos de molécula grande incluyen, pero no se limitan a factores de crecimiento hematopoyético, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (como, por ejemplo, SGN-40, Herceptina, rifuximab); inhibidores de la desacetilasa de histonas (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (tal como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de la cinasa del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; inhibidores de la cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la aciltransferasa del ácido lisofosfatídico; inhibidores de la cinasa I $\kappa$ B; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos de HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) y pertuzumab (Omnitarg<sup>®</sup>)); anticuerpos de VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de cinasa específicos de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rifuximab (Rituxan<sup>®</sup>), tositumomab (Bexxar<sup>®</sup>), edrecolomab (Panorex<sup>®</sup>) y G250); y anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ . Ejemplos de agentes activos de moléculas pequeñas incluyen, pero no se limitan a, agentes de molécula pequeña anti-cáncer y antibióticos (*p. ej.*, claritromicina).

Otros compuestos activos específicos que se pueden combinar con compuestos proporcionados en este documento varían dependiendo de la indicación específica que se va a tratar, prevenir o administrar.

Por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o el control del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epirropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecin sódico; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; ioproplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina.

Otros agentes secundarios incluyen pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; anti-proteína morfogenética I de dorsalización; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; gen de la apoptosis, moduladores; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; desaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamidina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor del derivado de cartilago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (IcaS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplata; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; feuretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotermustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; jobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lame-larina-N; laureofida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteinas

matricial; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; milimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil-lípido A + sk de la pared celular de micobacteria; mopidamol; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; oblimersen (Genasense<sup>®</sup>); O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citocinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina 12; inhibidores del proteasoma; modulador inmunológico basado en proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la proteína transferasa ras farnesil; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido superactivo vasoactivo intestinal; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metiyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporquina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

Segundos agentes activos específicos incluyen pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la ofapoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersén (Genasense<sup>®</sup>), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron<sup>®</sup>), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa<sup>®</sup>, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-II, interferón alfa, interferón alfa pegilado (*p. ej.*, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biacin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil<sup>®</sup>), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de estramustina sódica (Emcyt<sup>®</sup>), sulindac y etopósido.

De manera similar, ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones que se van a tratar, prevenir o controlar se pueden encontrar en las siguientes referencias: documentos de Patente de EE.UU. n.º 6.281.230 y 5.635.517; solicitudes de EE.UU. n.º 10/411.649, 10/483.213, 10/411.656, 10/693.794, 10/699.154 y 10/981.189; y solicitudes provisionales de EE.UU. n.º 60/554.923, 60/565.172, 60/626.975, 60/630.599, 60/631.870 y 60/533.862.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden utilizar para el tratamiento, la prevención y/o el control del dolor incluyen, pero no se limitan a, agentes terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor, tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de los canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos que se encuentran, por ejemplo, en el *Physician's Desk Reference* 2003. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (aspirina<sup>®</sup>), celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>), Enbrel<sup>®</sup>, ketamina, gabapentina (Neurontin<sup>®</sup>), fenitoína (Dilantin<sup>®</sup>), carbamazepina (Tegretol<sup>®</sup>), oxcarbazepina (Trileptal<sup>®</sup>), ácido valproico (Depakene<sup>®</sup>), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonitum, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular<sup>®</sup>), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress<sup>®</sup>), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, paracetamol, nortriptilina (Pamelor<sup>®</sup>), amitriptilina (Elavil<sup>®</sup>), imipramina (Tofranil<sup>®</sup>), doxepina (Sinequan<sup>®</sup>), clomipramina (Anafranil<sup>®</sup>), fluoxetina (Prozac<sup>®</sup>), sertralina (Zoloft<sup>®</sup>), nefazodona (Serzone<sup>®</sup>), venlafaxina (Effexor<sup>®</sup>), trazodona (Desyrel<sup>®</sup>), bupropión (Wellbutrin<sup>®</sup>), mexiletina, nifedipino, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclo-



feno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden emplear para el tratamiento, la prevención y/o el control de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a un esteroide, un fotosensibilizador, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio o un compuesto antiangiogénico, o una combinación de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, vinterferón-2 $\alpha$ , pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, lutecio motexafin, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metil-etilidin-bis(oxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, latanoprost (véase el documento de Patente de EE.UU. n° 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (documentos de Patente de EE.UU. n° 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal gliciteína A, formononetina (documento de Patente de EE.UU. n° 6.001.368), acetomida triamcinolona, dexametasona (documento de Patente de EE.UU. n° 5.770.589), talidomida, glutatión (documento de Patente de EE.UU. n° 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador del plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant y el implante RETISERT (Bausch & Lomb).

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar en el tratamiento, la prevención y/o el control de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, ácidos  $\alpha$ -hidroxi, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón y agentes inmunomoduladores. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroides, ácido fransretinoico y colágenos tales como colágeno de placenta humana, colágeno de placenta animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, la prevención y/o el control de la hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de dopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos por reducir la presión de la arteria pulmonar. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin<sup>®</sup>), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxina en oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (*p. ej.*, prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran<sup>®</sup>), treprostinil (Remodin<sup>®</sup>), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer<sup>®</sup>), amlodipina, epoprostenol (Floran<sup>®</sup>), treprostinil (Remodulin<sup>®</sup>), prostaciclina, tadalafil (Cialis<sup>®</sup>), simvastatina (Zocor<sup>®</sup>), omapatrilat (Vanlev<sup>®</sup>), irbesartán (Avapro<sup>®</sup>), pravastatina (Pravachol<sup>®</sup>), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra<sup>®</sup>).

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, la prevención y/o el control de trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense<sup>®</sup>), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil<sup>®</sup>), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, blomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, la prevención y/o el control de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanil, atovacuona, azitromicina, suramina, pentamidina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanil, atovacuona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (*p. ej.*, estibogluconato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxazol.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, la prevención y/o el control de trastornos de la inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a antibióticos (terapéuticos o profilácticos), tales como, pero no limitados a, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitados a, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos para mejorar el sistema inmunológico tales como, pero no limitados a, levamisol e isoprinosina; agentes biológicos tales como, pero no limitados a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero no limitadas a, tímicas; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitados a, estimuladores de linfocitos B (*p. ej.*, BAFF/BlyS), citocinas (*p. ej.*, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (*p. ej.*, TGF- $\alpha$ ), anticuerpos (*p. ej.*, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG no metilados y vacunas (*p. ej.*, vacunas víricas y péptido tumorales).

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, la prevención y/o el control de tras-

tornos del SNC incluyen, pero no se limitan a: un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero no limitados a: levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbido-  
 5 dopa, mesilato de pergolida, Sinemet GR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de la colinesterasa, tal como, pero no limitado a, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, monoxim diacetilo, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente anti-inflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno sódico,  
 10 diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, mofetil micofenolato, ciclosporina, azatioprina, tacrolímús, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofén, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro sódico, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzobromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxizina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietylperazina, tioproperazina, tropisetón y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, la prevención y/o el control de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos; agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepressivos, benzodiacepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales que se utilizan en pacientes con lesión/daños del SNC y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (*p. ej.*, glucocorticoides, tales como, pero no limitados a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, mofetil micofenolato, ciclosporina, azatioprina, tacrolímús, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro sódico, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzobromarona; un análogo de AMPc, que incluye, pero no se limita a, db-AMPc; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende l-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero no limitado a, manitol, furosemida; glicerol y urea.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, la prevención y/o el control del sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepressivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente bloqueador de los canales de sodio, un inhibidor selectivo de mediadores inflamatorios, un agente opiode, un compuesto inmunomodulador secundario, un agente de combinación y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en la terapia del sueño. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontin, OxyContin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbido-  
 45 dopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, monoxim diacetilo, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, mofetil micofenolato, azatioprina ciclosporina, tacrolímús, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro sódico, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzobromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxizina, monoetanolamina acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, eleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina,

escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisefrón y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de otros agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, la prevención y/o el control de la hemoglobopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-1 recombinante ("rIL2 ") e IL-2 de viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a, e interferón gamma-I b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; HEMOXIN<sup>®</sup> (NIPRISAN<sup>®</sup>, véase el documento de Patente de EE.UU. n.º 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos, tales como derivados de clotrimazol y triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de la sangre tal como Hemospan<sup>®</sup> o Hemospan<sup>®</sup> PS (Samgart).

10 Las dosificaciones administradas dependerán de los índices de absorción, inactivación y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Es de señalar que los valores de la dosificación variarán también con la gravedad de la afección a aliviar. Ha de entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes y pautas de dosificación específicas deben ajustarse a lo largo del tiempo, según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

15 La relación en peso de un compuesto proporcionado en este documento con el segundo ingrediente activo depende de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto proporcionado en este documento se combina con un agonista de PPAR, la relación en peso del compuesto proporcionado en este documento con el agonista de PPAR variará generalmente desde aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000 o aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto proporcionado en este documento y otros ingredientes activos estarán generalmente también dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso se debe emplear una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

#### 4.5 Terapia cíclica

25 En ciertas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos proporcionados en este documento se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido de un descanso durante un período de tiempo, y repetir esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o a varias de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

30 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en esta memoria se administra diariamente en una dosis única o dividida en un ciclo de cuatro a seis semanas, con un periodo de descanso de aproximadamente una semana o dos. La descripción permite además incrementar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en este documento se administra durante más ciclos que los que son normales cuando se administra solo. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en este documento se administra durante un mayor número de ciclos, lo que normalmente causaría una toxicidad limitante de la dosis en un paciente al que no se estuviera administrando tampoco un segundo ingrediente activo.

35 En una realización, un compuesto proporcionado en este documento se administra diaria y continuamente durante tres o cuatro semanas con una dosis desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por día, seguido de una pausa de una o dos semanas. En otras realizaciones, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, seguido de una pausa.

45 En una realización, un compuesto proporcionado en este documento y un segundo ingrediente activo se administran por vía oral, teniendo lugar la administración del compuesto proporcionado en este documento 30 a 60 minutos antes de la del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra realización, la combinación de un compuesto proporcionado en este documento y un segundo ingrediente activo se administra por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo. En ciertas realizaciones, el número de ciclos durante los cuales se administra el tratamiento combinatorio a un paciente es de aproximadamente uno a aproximadamente 50 24 ciclos, de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos, o de aproximadamente cuatro a aproximadamente tres ciclos.

#### 4.6 Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar en la preparación de formas de dosificación individuales, de una unidad aislada. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en este documento comprenden un compuesto proporcionado en este documento, o una sal, un solvato, un estereoisómero o un fármaco del mismo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en este documento pueden comprender además uno o varios excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en este documento también pueden comprender uno o varios ingredientes activos adicionales. Ejemplos de ingredientes activos opcionales segundos o adicionales se describen en la Sección 4.4, arriba.

5 Las formas de dosificación de una unidad individual proporcionada en este documento son adecuadas para una administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas), administración transcutánea o transdérmica a un paciente. Ejemplos de las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos; pastillas; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo una suspensión (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones de agua-en-aceite líquida), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólido estéril (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para una administración parenteral a un paciente.

La composición, la forma y el tipo de formas de dosificación proporcionadas en este documento variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades de uno o varios de los ingredientes activos que comprende mayores que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Del mismo modo, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades de uno o varios de los ingredientes activos que comprende menores que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por esta descripción variarán una de otra, serán muy evidentes para los expertos en la técnica Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en este documento comprenden uno o varios excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia, y ejemplos no limitantes de excipientes adecuados se proporcionan en este documento. Si un excipiente particular es adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o en una forma de dosificación, depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, que incluyen pero no limitan a, la manera en que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, formas de dosificación oral tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para el uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos se puede acelerar con algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles de tal descomposición acelerada. En consecuencia, esta descripción abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca lactosa, si alguna, otros monosacáridos o disacáridos. Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "exento de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la tasa de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones exentas de lactosa proporcionadas en este documento pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se mencionan, por ejemplo, en la Pharmacopeia de EE.UU. (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones exentas de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y aceptables. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación exentas de lactosa proporcionadas en este documento comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

Esta descripción incluye además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio para simular un almacenamiento a largo plazo, a fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2<sup>a</sup>. ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que el contenido en agua y/o la humedad están en conflicto comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras proporcionadas en este documento se pueden preparar usando ingredientes que son anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja hidratación o de baja humedad. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria, son anhidras si se espera un contacto sustancial con un contenido en agua y/o humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal manera que se conserve su naturaleza anhidra. En ciertas realizaciones, las composiciones anhidras se envasan usando materiales conocidos por evitar la exposición al agua, de tal manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Ejemplos de un envase adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (p. ej., viales), paquetes de ampollas y paquetes de tiras.

La descripción incluye además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o varios compuestos que reducen la tasa con la que un ingrediente activo se descompone. Tales compuestos, que se denominan en esta memoria "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sales. Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitados a, la ruta por la que se va a administrar a los pacientes. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas en este documento comprenden un compuesto proporcionado en este documento, en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas en este documento comprenden un compuesto proporcionado en este documento en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg.

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de enfermedades que se van a tratar o controlar, y la cantidad de un compuesto proporcionado en este documento, y cualquier agente activo adicional opcional administrado al mismo tiempo al paciente.

#### 4.6.1 Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento que son adecuadas para la administración oral, se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, pero no limitadas a, comprimidos (p. ej., comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (p. ej., jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y se pueden preparar por métodos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral proporcionadas en este documento se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla por adición a fondo con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. Los excipientes pueden tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales líquidas o en aerosol incluyen, pero sin limitarse a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales sólidas (p. ej., polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en las que se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales formas de dosificación se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando por adición de forma uniforme e íntima los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego dar forma al producto en la presentación deseada, si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación oral proporcionadas en este documento incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma de guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa sódica), polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, (por ejemplo., los nº 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVI-CEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa

microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC-581. Excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103® y Starch 1500 LM.

5 Ejemplos de cargas adecuadas para uso en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en este documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el aglutinante o la carga en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta memoria, está presente desde aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o la forma de dosificación.

10 Los agentes disgregantes se utilizan en las composiciones proporcionadas en este documento para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden desintegrar durante el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco pueden no desintegrarse a una tasa deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni muy superior ni inferior a las condiciones deseadas. Por lo tanto, una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado superior ni demasiado poco para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos, se debe utilizar para formar formas de dosificación oral sólidas, proporcionadas en este documento. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos normales en la técnica. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

20 Los disgregantes que se pueden utilizar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en este documento incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón glicolato de sodio, almidón de patata o de tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y sus mezclas.

25 Los lubricantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en este documento incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se emplean típicamente en una cantidad menor de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o las formas de dosificación en las que se incorporan.

30 Una forma de dosificación oral sólida proporcionada en este documento comprende un compuesto proporcionado en este documento. Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidra coloidal y gelatina.

#### 4.6.2 Formas de dosificación de liberación controlada

40 Los ingredientes activos proporcionados en este documento se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los documentos de Patente de EE.UU. n°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; no se limitan a los descritos en los documentos de Patente de EE.UU. n°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 45 5.354.556 y 5.733.566. Tales formas de dosificación se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o varios ingredientes activos, usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos ordinarios en la técnica, que incluyen las descritas en este documento, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los ingredientes activos proporcionados en este documento. Por tanto, la descripción incluye formas de dosificación adecuadas de una sola unidad para la administración oral, tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptadas para una liberación controlada.

55 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia con fármacos en comparación con la alcanzada con sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en un tratamiento médico se caracteriza por el empleo de un mínimo de sustancia de fármaco para curar o controlar la afección en un tiempo mínimo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad extendida del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y el aumento de la conformidad del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden emplear

para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, como los niveles en sangre de fármaco, y por lo tanto pueden afectar a la aparición de efectos colaterales (p. ej., efectos adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo extendido. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado desde la forma de dosificación con una tasa que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular con varias condiciones, incluyendo, pero no limitadas a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

#### 5 10 4.6.3 Formas de dosificación parenteral

Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a pacientes por diversas vías incluyendo, pero no limitadas a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son preferiblemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenteral proporcionadas en este documento son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactado; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o varios de los ingredientes activos descritos en este documento también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenteral proporcionadas en este documento. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados se pueden utilizar para aumentar la solubilidad de un compuesto inmunomodulador proporcionado en este documento y sus derivados. Véase, por ejemplo, el documento de Patente de EE.UU. nº 5.134.127.

#### 30 35 4.6.4 Formas de dosificación tópicas y mucosas

Las formas de dosificación tópicas y mucosas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, pulverizaciones, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>a</sup> y 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4<sup>a</sup> ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral, se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (p. ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden utilizar para proporcionar formas de dosificación tópicas y mucosas, incluidos en la presente descripción, son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o una forma de dosificación dadas. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles que son no tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. Los hidratantes o humectantes también se pueden añadir a composiciones farmacéuticas y a formas de dosificación, si se desea. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>a</sup> y 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).

El pH de una composición farmacéutica o de una forma de dosificación también se puede ajustar para mejorar la entrega de uno o varios ingredientes activos. Del mismo modo, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o su tonicidad se pueden ajustar para mejorar la entrega. Los compuestos tales como estearatos también se pueden añadir a las composiciones farmacéuticas o a las formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o la lipofilia de uno o varios ingredientes activos, a fin de mejorar la entrega. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo y como un agente que potencia la administración o mejora la penetración. Se pueden utilizar diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

#### 4.7 Kits

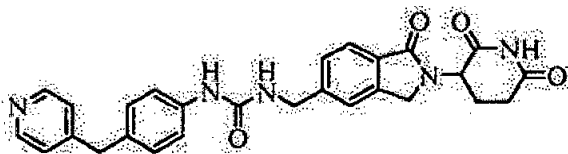
55 Los compuestos proporcionados en este documento también se pueden proporcionar como un artículo de fabricación usando materiales de envasado bien conocidos por los expertos en la técnica. Véanse, p. ej., los documentos de Patente de EE.UU. nº 5.323.907; 5.052.558; y 5.033.252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos

incluyen, pero no se limitan a, paquetes de ampollas, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, contenedores, jeringas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento deseados.

- 5 En este documento también se proporcionan kits que, cuando son empleados por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un sujeto. En ciertas realizaciones, el kit proporcionado en este documento incluye un recipiente y una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en este documento, que incluye un enantiómero aislado, una mezcla de una pareja enantiomérica, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal, un solvato o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 10 En ciertas realizaciones, el kit incluye un recipiente que comprende una forma de dosificación del compuesto proporcionado en este documento, que incluye un enantiómero aislado, una mezcla de una pareja enantiomérica, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal, un solvato o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en un recipiente que comprende uno o varios agentes terapéuticos descritos en este documento. Los kits proporcionados en este documento pueden comprender además ingredientes activos
- 15 adicionales tales como oblimersen (Genasense<sup>®</sup>), melfalán, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecán, dacarbazina, irinotecán, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretinoína, ácido 13 cis-retinoico o un mutante farmacológicamente activo o derivado del mismo, o una combinación de los mismos. Ejemplos de los ingredientes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los descritos en este documento.
- 20 Los kits proporcionados en este documento pueden incluir además, dispositivos que se utilizan para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo con inyectores sin aguja, parches e inhaladores. Los kits proporcionados en este documento también pueden incluir preservativos para la administración de los ingredientes activos.
- 25 Los kits proporcionados en este documento pueden incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para administrar uno o varios ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en forma sólida que debe ser reconstituida para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo se puede disolver para formar una solución estéril exenta de partículas que es adecuada para la administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: vehículos acuosos, que incluyen pero no se limitan a, agua para inyección USP, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactado; vehículos miscibles en agua, que incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, que incluyen, pero no se limitan a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.
- 30
- 35 La descripción se entenderá adicionalmente con los siguientes ejemplos no limitativos.

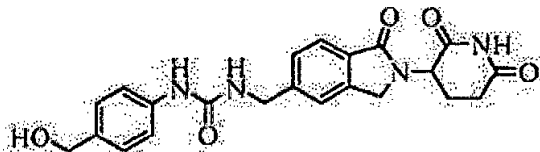
## 5. EJEMPLOS

5.1 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-urea:

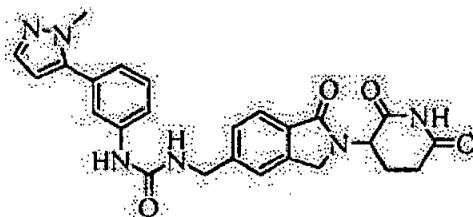


- 40 A una suspensión de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,18 g, 0,5 mmol) en DMF (2 ml) se añadió CDI (81 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió 4-piridin-4-ilmetil-fenilamina (92 mg, 0,5 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a TA durante 4 horas. A continuación, la temperatura se elevó a 40°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 horas. La mezcla se enfrió a TA, se añadió agua (5 ml), y se agitó durante 10 min. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 ml), EtOAc
- 45 (20 ml) y CH<sub>3</sub>CN (20 ml) para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (100 mg, rendimiento 41%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5% a 100% en 5 min, CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 4,69 min (94%); pf: 290-292°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,93 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,24 - 4,54 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 5,10 (dd, *J* = 5,0, 13,7 Hz, 1H, NCH), 6,70 (s, 1H, NH), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H, Ar), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,39 - 7,48 (m, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,40 - 8,52 (m, 2H, Ar), 8,59 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 31,20, 40,63, 42,76, 47,12, 51,56, 118,03, 121,83, 122,91, 123,99, 126,86, 129,06, 130,27, 132,08, 138,75, 142,36, 144,87, 149,4, 155,22 163,87 167,93, 170,98, 172,85; LCMS MH = 484; Anal. Calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> + 1,5 H<sub>2</sub>O: C, 63,52; H, 5,53; N, 13,72; S, 6,55; Encontrado: C, 63,68; H, 5,24; N, 13,79.
- 50



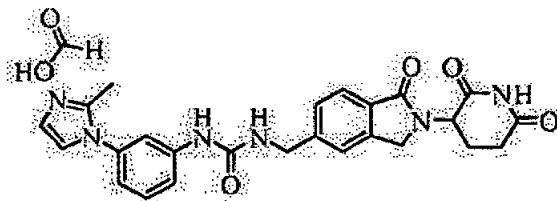
5.2 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-hidroximetil-fenil)-urea

5 A una suspensión de metanosulfonato de 3-(5-aminoetil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,18 g, 0,5 mmol) en DMF (2 ml) se añadió CDI (81 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió alcohol 4-amino-bencílico (62 mg, 0,5 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a TA durante 4 horas. A continuación, la temperatura se elevó a 40°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 horas. La mezcla se enfrió a TA, se añadió agua (5 ml) y se agitó durante 10 min. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 ml), EtOAc (20 ml) y CH<sub>3</sub>CN (20 ml) para proporcionar un sólido rojizo (100 mg, rendimiento 41%): El sólido se purificó en una columna de gel de sílice ISCO usando metanol y DCM como eluyente para proporcionar el producto como un sólido blanco (30 mg, rendimiento 15%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5% a 100% en 5 min, CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 4,99 min (97%); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,92 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,20 - 2,47 (m, JH, CHH), 2,54 - 2,69 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,07 (m, 1H, CHH), 4,19 - 4,54 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 4,94 - 5,05 (m, 1H, OH), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CHN), 6,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH), 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 7,28 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,39 - 7,48 (m, 1H, Ar), 7,52 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,57 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 22,49, 31,18, 42,77, 47,12, 51,56, 62,67, 117,49, 121,89, 122,93, 126,91, 127,05, 130,29, 135,22, 138,99, 142,38, 144,88, 155,25, 167,95, 170,99, 172,85, LCMS MH<sup>+</sup> = 423; Anal. Calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> + 0,4 H<sub>2</sub>O: C, 61,50; H, 5,35; N, 13,04; Encontrado: C, 61,21; H, 5,05; N, 12,80.

5.3 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(2-hidroximetil-fenil)-urea

20 A una mezcla de 5-(3-isocianato-fenil)-1-metil-1*H*-pirazol (0,22 g, 1,1 mmol) y metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,40 g, 1,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadió TEA (0,31 ml, 2,2 mmol) a TA, y la mezcla se mantuvo durante 22 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 ml), EtOAc (20 ml) TA durante 3 horas. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 ml), EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) para proporcionar un sólido. El sólido se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido blanco (122 mg, rendimiento 24%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 3,34 min (99,8%), pf: 260-262°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,88 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,30 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 - 4,50 (m, 3H, CHH, CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, *J* = 5,2, 13,3 Hz, NCH), 6,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 6,83 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, NH), 7,06 (dt, *J* = 1,4, 7,6 Hz, 1H, Ar), 7,31 - 7,38 (m, 1H, Ar), 7,40 - 7,48 (m, 3H, Ar), 7,53 (d, 7- 0,4 Hz, 1H, Ar), 7,63 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,82 (s, 1 H, NH), 10,98 (br, s., 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 22,48, 31,19, 37,45, 42,78, 47,11, 51,55, 105,55, 117,62 (2 carbonos mediante HMQC), 121,18, 121,87, 122,93, 126,87, 129,08, 130,29, 130,51, 137,86, 140,73, 142,38, 142,82, 144,76, 155,21, 167,94, 170,98, 172,84; LCMS MH<sup>+</sup> = 473; Anal. Calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C, 63,55; H, 5,12; N, 17,79; Encontrado: C, 63,36; H, 5,17; N, 17,72.

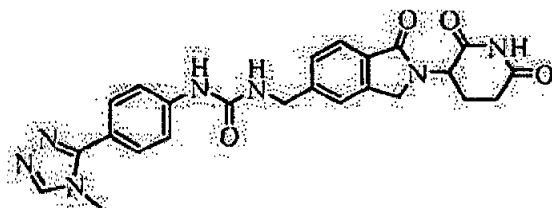
35 5.4 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-urea; ácido fórmico



40 Una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,40 g, 1,1 mmol) y CDI (0,19 g, 1,2 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 18 horas. A la mezcla se añadió 3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (0,19 g, 1,1 mmol) a TA, y la mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. A la mezcla se añadió agua (25 ml) y éter (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 ml), acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) para proporcionar un sólido. El sólido se purificó con HPLC preparati-

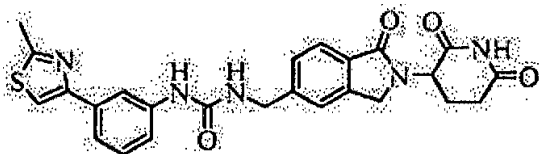
va para proporcionar el producto como un sólido blanco (100 mg, rendimiento 20%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente de 5% a 100% en 5 min, CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 4,48 min (96,8%); pf: 218-220°C: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,89 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,29 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,30 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,78 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,38 - 4,53 (m, 3H, CHH, CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, Ar), 6,92 - 7,05 (m, 2H, Ar, NH), 7,23 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, Ar), 7,32 - 7,40 (m, 2H, Ar), 7,41 - 7,49 (m, 1H, Ar), 7,52 (s, 1H, Ar), 7,57 - 7,65 (m, 1H, Ar), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,18 (s, 1H, HCOOH), 9,03 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,60, 22,49, 31,20, 42,77, 47,12, 51,58, 114,22, 116,89, 117,61, 120,68, 121,88, 122,93, 126,89, 127,13, 129,63, 130,30, 137,90, 141,50, 142,38, 143,43, 144,69, 155,16, 163,44, 167,93, 170,98, 172,85; LCMS MH<sup>+</sup> = 473; Anal. Calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> + HCOOH + 1,5 H<sub>2</sub>O: C, 57,24; H, 5,36; N, 15,40; Encontrado: C, 57,43; H, 5,11; N, 15,57.

5.5 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[4-(4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-il)-fenil]-urea



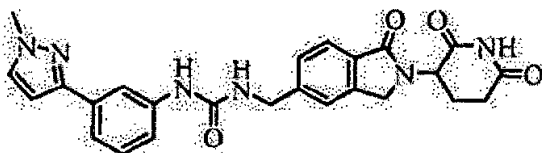
A una suspensión agitada de 4-(4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)fenilamina (0,31 g, 1,77 mmol) en DMF (10 ml) a 40°C se añadió CDI (0,32 g, 1,94 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, seguido por adición de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,65 g, 1,77 mmol). El calentamiento se detuvo después de 1,5 horas y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,13 g, rendimiento 15%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 14/86 de CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 4,70 min (93,9%); pf, 248-250°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,93 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,72- (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,24 - 4,55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,95 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH), 7,41 - 7,81 (m, 7H, ArH), 8,51 (s, 1H, ArH), 9,02 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 22,49, 31,20, 31,94, 42,79, 47,13, 51,58, 117,50, 119,49, 121,88, 122,94, 126,91, 128,80, 130,32, 141,84, 142,39, 144,72, 145,76, 153,08, 155,12, 167,95, 170,99, 172,85; LC/MS MH<sup>+</sup> = 474; Anal. Calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>: C, 60,88; H, 4,90; N, 20,71. Encontrado: C, 58,28; H, 4,67; N, 19,49 (Nota: Este análisis estaba desactivado, y ambas HPLC y <sup>1</sup>H RMN mostraron 6% de impurezas).

5.6 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-triazol-4-il)-fenil]-urea



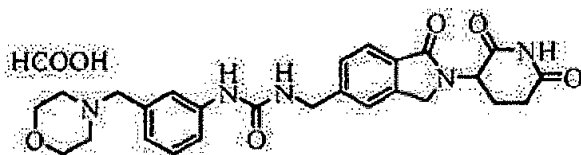
A una mezcla de 4-(3-isocianato-fenil)-2-metil-tiazol (0,25 g, 1,2 mmol) y metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,43 g, 1,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió TEA (0,33 ml, 2,3 mmol) a TA, y la mezcla se mantuvo durante 3 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 ml), acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) para proporcionar un sólido. El sólido se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido blanco (160 mg, rendimiento 28%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 5,93 min (99,4%); pf: 252-254°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,92 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,38 - 4,53 (m, 3H, CHH, CH<sub>2</sub>), 5,1,1 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH), 7,20 - 7,32 (m, 1H, Ar), 7,40 (ddd, *J* = 1,1, 2,3, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,46 (dq, *J* = 1,4, 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,53 (s, 1H, Ar), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,81 (s, 1H, Ar), 8,02 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,79 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 18,91, 22,51, 31,18, 42,79, 47,12, 51,56, 113,55, 115,55, 117,28, 118,86, 121,86, 122,94, 126,89, 129,01, 130,29, 134,58, 140,82, 142,39, 144,90, 153,89, 155,21, 165,29, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS MH<sup>+</sup> = 490; Anal. Calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: C, 61,34; H, 4,74; N, 14,31; S, 6,55; Encontrado: C, 61,09; H, 4,60; N, 14,19; S, 6,49.

5.7 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea

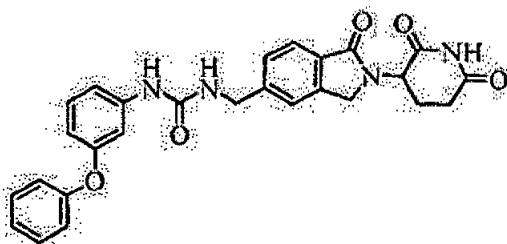


A una suspensión agitada de 3-(3-isocianato-fenil)-1-metil-1*H*-pirazol (0,25 g, 1,25 mmol) y metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,46 g, 1,25 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a TA, se añadió TEA (0,35 ml, 2,51 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas, seguida por la adición de HCl 1 N (10 ml), que se agitó durante 10 min. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto en forma de un sólido blancuzco (0,22 g, rendimiento 38%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 de CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 5,99 min (99,9%); pf: 232-234°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,93 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,24 - 4,55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, ArH), 6,73 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,18 - 7,37 (m, 3H, ArH), 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, ArH), 7,53 (s, 1H, ArH), 7,65 - 7,77 (m, 2H, ArH), 7,89 (s, 1H, ArH), 8,71 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 22,51, 31,18, 38,60, 42,79, 47,13, 51,58, 102,33, 114,31, 116,77, 118,16, 121,86, 122,93, 126,89, 128,85, 130,29, 132,17, 133,85, 140,66, 142,39, 144,91, 150,03, 155,22, 167,95, 170,99, 172,85; LC/MS MH<sup>+</sup> = 473; Anal. Calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> + 0,5 H<sub>2</sub>O: C, 62,36; H, 5,23; N, 17,45. Encontrado: C, 62,06; H, 5,19; N, 17,28.

## 5.8 1-[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil]-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea formiato

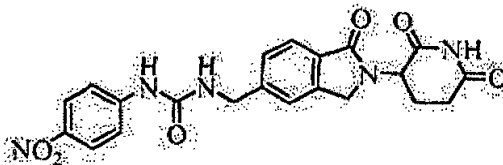


A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il) piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) y 4-(3-isocianatobencil)-morfolina (0,22 g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió TEA (0,28 ml, 2,00 mmol) a TA bajo nitrógeno. Después de 2 horas, se añadieron 4-(3-isocianatobencil)morfolina (0,22 g, 1,00 mmol) y TEA (0,28 ml, 2,00 mmol) adicionales. Después de 12 h, un sólido no deseado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (gradiente: CH<sub>3</sub>CN + 0,1% de ácido fórmico/H<sub>2</sub>O + 0,1% de ácido fórmico: 10/90 durante 5 min, hasta 100/0 en 10 min, 100/0 durante 5 min). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se trituró en éter (20 ml) durante 1 h. A continuación, el producto se aisló por filtración y se secó a vacío para proporcionar el producto como un sólido de color beis (0,16 g, 30% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, gradiente: CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>: 10/90 a 90/10 en 10 min, 90/10 (5 min): 4,64 min (95,84%); pf: 198-200°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,83 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,21 - 2,47 (m, 5H, CHH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 2,54 - 2,69 (m, *J* = 11,0 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,52 - 3,72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 4,31 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, CHH), 4,37 - 4,55 (m, 3H, CHH, CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar), 6,99 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, NH), 7,15 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,39 (s, 1H, Ar), 7,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,52 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,29 (br, s, 1H, HCOO), 8,90 (s, 1H, NH), 10,98 (br, s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 22,51, 31,20, 42,73, 47,12, 51,56, 53,20, 62,69, 66,17, 116,42, 118,13, 121,72, 121,83, 122,90, 126,86, 128,34, 130,25, 138,24, 140,48, 142,36, 144,99, 155,31, 164,30, 167,95, 170,98, 172,85; LC/MS: MH<sup>+</sup> = 492; Anal. Calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> + 3 H<sub>2</sub>O: C, 54,82; H, 6,30; N, 11,84; Encontrado: C, 55,12; H, 6,12; N, 11,72.

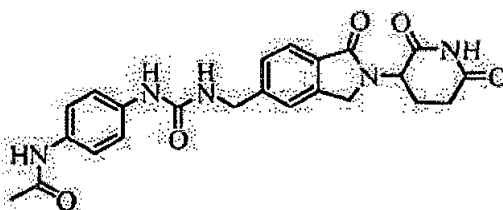
5.11 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(3-fenoxi-fenil)-urea

TEA (0,20 g, 2,00 mmol) se añadió a una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) y 1-isocianato-3-fenoxi-benceno (0,212 g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml) bajo nitrógeno a TA. Después de 3 horas, se añadió HCl 1 N (10 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Los sólidos se aislaron por filtración, y se lavaron con agua (20 ml) y acetonitrilo (10 ml). El producto bruto se disolvió en una cantidad mínima de DMF y el producto se precipitó por adición lenta de agua (~30 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con Et<sub>2</sub>O, y se secaron a vacío durante 18 horas para proporcionar el producto como un sólido blanco (422 mg, 87%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65, CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 3,76 min (99,3%); pf: 224-226°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,99 (s, 4H, CH, CH<sub>3</sub>), 2,29 - 2,46 (m, 1H, CH), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CH), 4,18 - 4,56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 5,10 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,71 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,23 - 7,36 (m, 1H, Ar), 7,36 - 7,48 (m, 2H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,55 (s, 1H, NH), 9,75 (s, 1H, NH), 10,67 - 11,27 (m, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 22,49, 23,82, 31,18, 42,77, 47,12, 51,56, 118,12, 119,57, 121,85, 122,91, 12,6,88, 130,26, 133,18, 135,70, 142,36, 144,94, 155,29, 167,67, 167,95, 170,98, 172,85; LC/MS: MH<sup>+</sup> = 485; Anal. Calcd. para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 66,93; H, 4,19; N, 11,56. Encontrado: C, 67,03; H, 4,72; N, 11,41.

## 5.12 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea

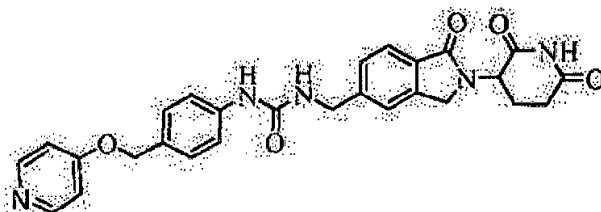


TEA se añadió (0,20 g, 2,0 mmol) a una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) y 1-isocianato-4-nitrobenzeno (164 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas, tiempo durante el cual se mantuvo como una suspensión. Se añadió una solución de HCl 1 N (10 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido se aisló por filtración y se lavó con agua adicional (20 ml) y acetonitrilo (10 ml). El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DMF y el producto precipitó por adición lenta de agua (~30 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con Et<sub>2</sub>O para eliminar la mayor parte del color amarillo residual. El sólido restante se secó en una estufa de vacío durante la noche para proporcionar el producto en forma de un sólido blancuzco (330 mg, 75%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70, CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 6,15 min (97,1%); pf: 172-174°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,84-2,13 (m, 1H, CHH), 2,24 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,77 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,16 - 4,55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, *J* = 4,7, 13,0 to, 1H, CH), 7,07 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, NH), 7,37 - 7,83 (m, 5H, Ar), 8,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 9,48 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 22,48, 31,17, 42,83, 47,11, 51,57, 116,97, 121,94, 122,96, 125,09, 126,93, 130,38, 140,48, 142,41, 144,26, 147,04, 154,51, 167,91, 170,98, 172,85; LCMS: MH<sup>+</sup> = 438; Anal. Calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> + 0,5 H<sub>2</sub>O: C, 56,50; H, 4,52; N, 15,69; Encontrado: C, 56,45; H, 4,31; N, 15,71.

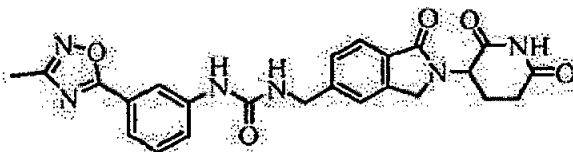
5.13 *N*-(4-{3-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-ureido}-fenil)-acetamida

*Etapa 1:* Preparación de 1-(4-amino-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il-metil]urea. A una mezcla agitada de 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea (150 mg, 0,343 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió ditionito de sodio (597 mg, 3,43 mmol) en agua (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 20 min en cuyo momento LC-MS indicaba la desaparición completa del material de partida nitro. La mezcla de reacción se combinó con el producto bruto de una ejecución distinta y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DMF mínimo y se cromatografió en una columna de HPLC preparativa C-18 equipada con recogida activa de masa. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar 1-(4-amino-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]urea como un sólido amarillo pálido (90 mg, 40% de rendimiento promedio combinado de dos ejecuciones distintas); pf: >400°C; LCMS: MH<sup>+</sup> = 408.

*Etapa 2:* Preparación de *N*-(4-{3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-ureido}-fenil)-acetamida. 1-(4-Amino-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea (64 mg, 0,157 mmol) se agitó a TA en anhídrido acético (5 ml) durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en DMF mínimo y se purificó en una columna de HPLC preparativa C-18. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (37 mg, 52% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83, CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 5,19 min (97,4%); pf: 265-267°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,99 (s, 4H, CH,CH<sub>3</sub>), 2,29 - 2,46 (m, 1H, CH), 2,55 - 2,66 (m, 1H, CH), 2,80 - 3,01 (m, 1H, CH), 4,18 - 4,56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub>), 5,10 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,71 (t, *J* = 5,9Hz, 1H, NH), 7,23 - 7,36 (m, 1H, Ar), 7,36 - 7,48 (m, 2H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,55 (s, 1H, NH), 9,75 (s, 1H, NH), 10,67 - 11,27 (m, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 22,49, 23,82, 31,18, 42,77, 47,12, 51,56, 118,12, 119,57, 121,85, 122,91, 126,88, 130,26, 133,18, 135,70, 142,36, 144,94, 155,29, 167,67, 167,95, 170,98, 172,85; LCMS: MH<sup>+</sup> = 450; Anal. Calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> + 1,0H<sub>2</sub>O:C, 59,09; H, 5,39; N, 14,98; Encontrado: C, 58,75; H, 4,99; N, 14,59.

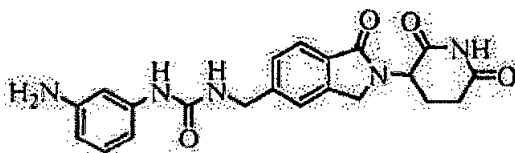
5.15 1-Bifenil-4-il-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea

A una suspensión de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) en DMF (2 ml) se añadió CDI (162 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió 4-fenilalanina (169 mg, 1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a TA durante 4 horas. A continuación, la temperatura se elevó a 40°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 horas. La mezcla se enfrió a TA. La suspensión se filtró y al filtrado se añadió CH<sub>3</sub>CN (5 ml) y la suspensión resultante se filtró. El sólido recogido recristalizó en DMF para proporcionar el producto como un sólido blanco (30 mg, rendimiento del 15%); HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 50/50 de CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 2,78 min (95%); <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,02 (br, s, 1H, CHH), 2,28 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H, CHH), 2,82 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,23 - 4,59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, <sup>1</sup>H, NCH), 6,73 - 6,83 (m, 1H, NH), 7,22 - 7,35 (m, 1H, Ar), 7,37 - 7,66 (m, 10H, Ar), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,75 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 22,51, 31,20, 42,80, 47,13, 51,58, 118,09, 121,89, 122,94, 125,99, 126,64, 126,85, 128,82, 130,30, 132,86, 139,93, 142,40, 144,81, 155,18, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS MH<sup>+</sup> = 423.

5.16 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-urea

A una suspensión agitada de 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamina (0,22 g, 1,09 mmol) y metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,40 g, 1,09 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a TA se añadió TEA (0,31 ml, 2,19 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, seguida por la adición de HCl 1 N (10 ml), que se agitó durante 10 min. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,10 g, rendimiento 19%); HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 4,37 min (99,3%), pf: 242-244°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,92 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,30 - 2,46 (m, 4H, CHH CHH), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CRH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,24 - 4,56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,91 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, NH), 7,39 - 7,80 (m, 6H, ArH), 8,37 (s, 1H, ArH), 9,05 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,25, 22,49, 31,20, 42,83, 47,12, 51,58, 116,37, 120,24, 121,93, 121,96, 122,94, 123,77, 126,94, 129,90, 130,33, 141,41, 142,39, 144,68, 155,10, 167,61, 167,93, 170,99, 172,85, 174,86. LC/MS MH = 475; Anal. Calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> + 0,4 H<sub>2</sub>O: C, 59,85; H, 4,77; N, 17,45; Encontrado: C, 59,53; H, 4,68; N, 17,30.

## 5.17 1-(3-Aminofenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)urea

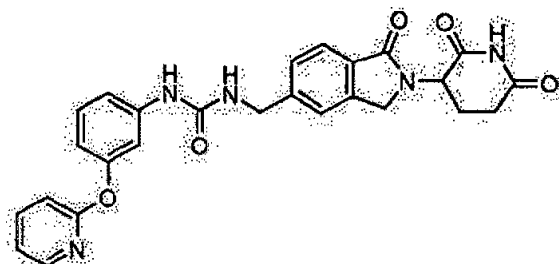


*Etapa 1:* A una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (0,74 g, 2,00 mmol) e isocianato de 3-nitrofenilo (0,33 g, 2,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió TEA (0,56 ml, 4,00 mmol) a TA bajo nitrógeno. Después de 12 horas, el sólido se filtró y se purificó por HPLC preparativa (gradiente: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O: 15/85 durante 5 min, hasta 100/0 en 10 min, 100/0 durante 5 min). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se trituró en éter (20 ml) durante 1 h. A continuación, el producto se aisló por filtración y se secó *a vacío* para proporcionar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-nitrofenil)urea como un sólido amarillo (0,34 g, rendimiento 39%).

*Etapa 2:* A una solución de 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-nitrofenil)urea (0,33 g, 0,80 mmol) en DMF (80 ml) se añadió Pd-C (0,10 g, <10% en peso). La mezcla de reacción se hidrogenó con un agitador Parr a 0,380 Mpa. Después de 12 h, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, que se lavó con DMF adicional (50 ml). El filtrado se evaporó después y el residuo se agitó en agua (150 ml) durante 3 horas. El sólido se filtró, se lavó con agua adicional (50 ml) y se secó. El producto bruto se disolvió en DMF (50 ml), se añadió carbón

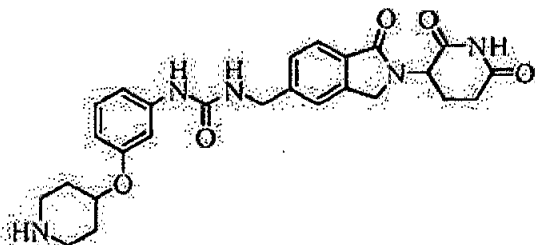
descolorante, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, que se lavó con DMF adicional (50 ml). El filtrado se evaporó después y el residuo se agitó en agua (100 ml) durante 3 horas. El sólido se filtró, se lavó con agua adicional (50 ml) y se secó *a vacío* para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (0,24 g, rendimiento 77%): HPLC: X-Terra RP 18, 3,9 X 150 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 1 ml/min, 240 nm,  $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$  de  $(\text{HCO}_2)_2\text{PO}_4$ : 15/85: 7,95 min (95,27%); pf: 233-235°C;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,78 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,38 (qd,  $J = 4,5, 13,2$  Hz, 1H, CHH), 2,59 (d,  $J = 17,8$  Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,06 (m, 1H, CHH), 4,18 - 4,36 (m, 1H, CHH), 4,36 - 4,60 (m, 3H, CHH,  $\text{CH}_2$ ), 4,91 - 5,36 (m, 3H,  $\text{NH}_2$ , CH), 6,15 (ddd,  $J = 0,9, 2,1, 7,9$  Hz, 1H, Ar), 6,48 - 6,58 (m, 1H, At), 6,63 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H, NH), 6,76 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1H, Ar), 6,85 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H, Ar), 7,44 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, Ar), 8,32(s, 1H, NH), 10,98(s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  22,51, 31,20, 42,73, 47,12, 51,58, 103,78, 106,20, 107,79, 121,86, 122,91, 126,89, 128,89, 130,26, 140,92, 142,38, 144,99, 148,44, 155,16, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS:  $\text{MH}^+ = 408$ ; Anal. Calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$ : C, 61,91, H, 5,20, N, 17,19; Encontrado: C, 62,40, H, 5,67, N, 15,59.

5.18 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(piridin-2-iloxi)-fenil]-urea



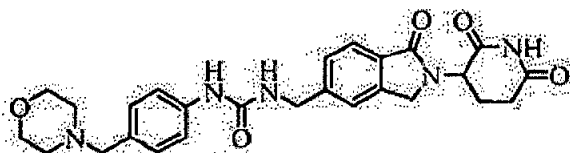
15 Metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (1,11 g, 3,0 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (535 mg, 3,3 mmol) se suspendieron en DMF seca (20 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. Mientras se agitaba, una porción de la mezcla de reacción (6,7 ml, ~1 mmol) se transfirió a un vial que contenía 3-(piridin-2-iloxi)-fenilamina (205 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche y el progreso de la reacción se controló por LCMS. Después de 48 h, 3-(piridin-2-iloxi)fenilamina (37 mg, 0,2 mmol) adicional se transfirió a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante otras 24 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido y agua ácida. Los elementos volátiles se eliminaron *a vacío* y el residuo se disolvió en DMF y se purificó usando HPLC preparativa C-18 para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(piridin-2-iloxi)-fenil]-urea como un sólido blanco (310 mg, rendimiento 64%): HPLC: Waters Symmetry C-18, 5  $\mu\text{m}$ , 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de  $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$  de  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 4,81 min (98,6%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,84 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,19 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,05 (m, 1H, CHH), 4,08 - 4,60 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5,10 (dd,  $J = 5,1, 13,2$  Hz, 1H, CH), 6,64 (dd,  $J = 1,4, 8,0$  Hz, 1H, Ar), 6,81 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H, NH), 6,99 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, Ar), 7,07 - 7,18 (m, 2H, Ar), 7,24 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Ar), 7,33(t,  $J = 2,1$  Hz, 1H, Ar), 7,43 (d,  $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 7,50 (s, 1H, Ar), 7,68 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, Ar), 7,78 - 7,97 (m, 1H, Ar), 8,16 (dd,  $J = 1,5, 4,9$  Hz, 1H, Ar), 8,82 (s, 1H, NH), 10,97 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  22,49, 31,18, 42,73, 47,12, 51,56, 110,23, 111,51, 113,54, 113,68, 118,99, 121,85, 122,93, 126,86, 129,56, 130,29, 140,10, 141,79, 142,39, 144,77, 147,52, 154,37, 155,09, 163,03, 167,93, 170,99, 172,85; LCMS:  $\text{MH} = 486$ ; Anal. Calcd. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5 + 0,3 \text{H}_2\text{O}$ : C, 63,61; H, 4,85; N, 14,27. Encontrado: C, 63,62; H, 4,62; N, 14,18.

5.19 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)urea



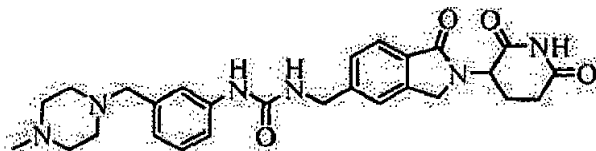
35 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en la Sección 5.15, el producto, se prepara a partir de 3-(piperidin-4-iloxi)anilina y metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona.

5.25 1-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-(morfolinometil)fenil)urea



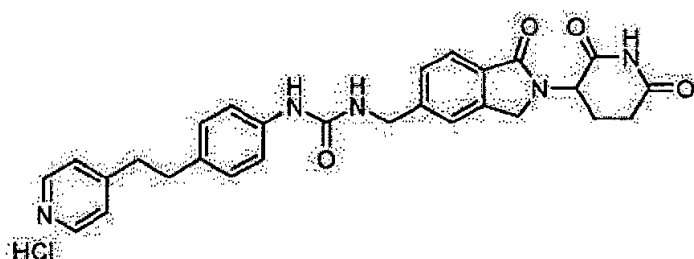
Usando el procedimiento como se ha descrito en la Sección 5.15, el producto se prepara a partir de 4-(morfolinometil)anilina y metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona.

5.26 1-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea



- 5 Usando el procedimiento como se ha descrito en la Sección 5.15, el producto se prepara a partir de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina y metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona.

5.28 Clorhidrato de 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[4-(2-piridin-4-etil)-fenil]-urea

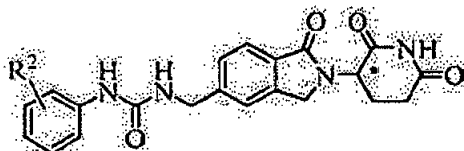


- 10  
15  
20  
25  
30  
35
- Etapa 1:* Preparación de [2-(4-nitro-fenil)-vinil]-piridina. A una solución en  $CH_3CN$  de 1-yodo-4-nitrobenceno (498 mg, 2 mmol) y 4-vinilpiridina (262 mg, 2,5 mmol) se añadió TEA (350  $\mu$ l, 2,5 mmol) y  $Pd(OAc)_2$  (0,45 mg, 0,2 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 48 horas en un tubo Pyrex tapado. A continuación se enfrió a TA, se inactivó con HCl 1 N (20 ml) y se concentró a presión reducida. La mezcla se filtró y el sólido se recogió en EtOAc (30 ml) y se lavó con NaOH 1 N (30 ml). La capa orgánica se concentró, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró para proporcionar 4-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-piridina como un sólido amarillo (160 mg, 37%).

*Etapa 2:* Preparación de 4-(2-piridin-4-il-etil)fenilamina. A la solución en EtOAc (30 ml) de 4-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-piridina (160 mg, 0,71 mmol) se añadió paladio sobre carbono (0,1 g, 50% de humedad). La suspensión se hidrogenó a 0,380 Mpa de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite. El filtrado se concentró para proporcionar 4-(2-piridin-4-il-etil)-fenilamina como un sólido amarillo (140 mg, 100%).

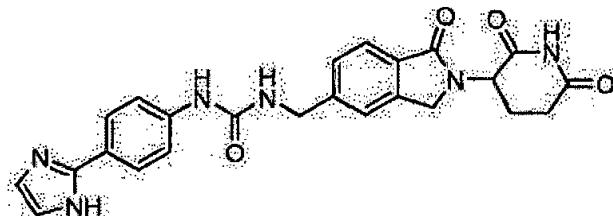
*Etapa 3:* Preparación de clorhidrato de 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[4-(2-piridin-4-etil)-fenil]-urea. A una suspensión de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,37 g, 1 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonil diimidazol (162 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió 4-piridin-4-il-etil-fenilamina (140 mg, 0,7 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche y luego a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a TA, se añadió agua (5 ml) y se agitó durante 10 min. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró y se purificó en HPLC prep. El resultado sólido después de la purificación se agitó, con HCl 1 N, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar clorhidrato de 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[4-(2-piridin-4-etil)-fenil]-urea como un sólido blanquecino (30 mg, rendimiento del 8%). HPLC: Waters Symmetry  $C_{18}$ , 5  $\mu$ m, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, grad. 5% a 95% en 5 min,  $CH_3CN/0,1\%$  de  $H_3PO_4$ :  $t_R$  = 4,70 min (92%); pf: > 400°C;  $^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,89 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,37 (br, s, 1H, CHH), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 3H,  $CH_2$ , CHH), 3,12 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4,20 - 4,53 (m, 5H,  $CH_2$ ,  $CH_2$ ), 5,11 (dd,  $J$  = 4,8, 13,3 Hz, 1H, NCR), 6,89 (br, s,, 1H, NH), 7,07 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,32 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,44 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H, At), 7,83 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 2H, Ar), 8,71 - 8,78 (m, 2H, At), 8,80 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH).  $^{13}C$  RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  22,44, 31,13, 34,25, 36,52, 42,64, 47,05, 51,49, 117,59, 121,78, 122,84, 126,56, 126,78, 128,49, 130,19, 132,39, 138,59, 142,12, 142,28, 144,86, 155,24, 167,86, 170,91, 172,78; LCMS MH = 498; Anal. Calcd. para  $C_{28}H_{27}N_5O_4 + 1,55 HCl + 0,75 H_2O + 0,15 CH_3CN$  C, 56,78; H, 5,29; N, 11,64; Cl, 8,87; Encontrado: C, 56,47; H, 5,15; N, 11,99; Cl, 8,85.

5.29 Compuestos de isoindolín



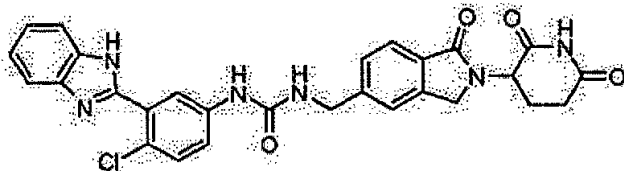
Estos compuesto de isoindolino mostrados arriba se preparan utilizando el procedimiento que se ha descrito en la sección 5.15.

5.31 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-urea



5 Una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,40 g, 1,1 mmol) y CDI (0,19 g, 1,2 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 18 horas. A la mezcla se añadió 4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamina (0,17 g, 1,1 mmol) a TA, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 d. A la mezcla se añadió agua (25 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 ml), acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) para proporcionar un sólido. El sólido se purificó con HPLC Prep para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-[4-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-urea como un sólido blanco (150 mg, rendimiento 30%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, grad de 5/95 a 95/5 en 5 min CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 4,41 min (95,9%), pf: 190-192°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,91 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,0,1 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,38 - 4,52 (m, 3H, CHH, CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H, NH), 7,33 - 7,76 (m, 9H, Ar), 8,17 (s, 1H, HCOOH), 8,67 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 22,41, 31,10, 42,69, 47,02, 51,49, 114,17 (br), 117,80, 121,79, 122,84, 124,55, 126,81, 126,98, 130,19, 135,46, 138,55, 142,31, 144,83, 155,14, 163,19 (HCOOH), 167,88,170,92, 172,77; LCMS MH = 459; Anal. Calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> + 2 H<sub>2</sub>O + 0,7 HCOOH + 0,3 DMF: C, 56,04; H, 5,42; N, 16,08; Encontrado: C, 55,84; H, 5,34; N, 16,11.

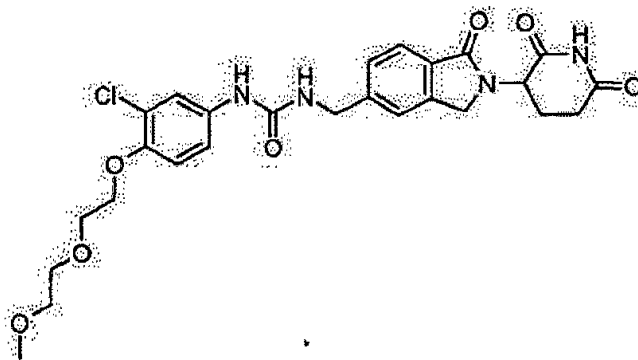
20 5.32 1-[3-(1H-Benzoimidazol-2-il)-4-cloro-fenil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea



25 Una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (0,40 g, 1,1 mmol) y CDI (0,21 g, 1,3 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 18 h. A la mezcla se añadió 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-4-cloro-fenilamina (0,32 g, 1,3 mmol) a TA, y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. A la mezcla se añadió agua (25 ml) y éter (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se decantó. El sólido se purificó con HPLC Prep para proporcionar 1-[3-(1H-benzoimidazol-2-il)-4-cloro-fenil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (130 mg, rendimiento 22%): HPLC: Waters Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 de CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 4,44 min (99,2%), pf: 275-277°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,90 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,54-2,68 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,37 - 4,51 (m, 3H, CHH, CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,89 (t, J = 5,9Hz, 1H, NH), 7,23 (d, J = 4,5 Hz, 2H, Ar), 7,40 - 7,76 (m, 7H, Ar), 8,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Ar), 9,02 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH), 12,64 (br, s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 22,39, 31,10, 42,75, 47,02, 51,48, 111,62, 118,88, 120,11, 120,62, 121,55, 121,83, 122,56, 122,85, 126,85, 129,79, 130,23, 130,35,134,56,139,56, 142,29, 143,00, 144,58, 149,12, 154,96, 162,96, 167,86, 170,91, 172,76; LCMS MH = 543, 545; Anal. Calcd. para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Cl + 3 H<sub>2</sub>O: C, 56,33; H, 4,90; N, 14,08; Encontrado: C, 56,73; H, 4,67; N, 14,09.



## 5.61 1-(3-Cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindol-5-il)metil)urea



Metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (1,11 g, 3,0 mmol) y 1,1'-  
 5 carbonildiimidazol (535 mg, 3,3 mmol) se suspendieron en DMF seca (20 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. Mientras que se agitaba, una porción de la mezcla de reacción (6,7 ml, ~1 mmol) se transfirió a un vial que contenía  
 clorhidrato de 3-cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)anilina (310 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA duran-  
 10 te una noche y el progreso de la reacción se controló por LCMS. Después de 48 h, clorhidrato de 3-cloro-4-(2-(2-  
 metoxietoxi)etoxi)anilina (56 mg, 0,2 mmol) adicional se transfirió a la mezcla de reacción y se continuó la agitación  
 durante otras 24 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se añadió agua con agitación hasta que se  
 formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se secó por succión, después se disolvió en DMF y se purifi-  
 có usando HPLC preparativa C-18 para proporcionar 1-(3-cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)-3-((2-(2,6-  
 15 dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindol-5-il)metil)urea como un sólido blanco (390 mg, 72% de rendimiento): HPLC: Waters  
 Symmetry C<sub>18</sub>, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 de CH<sub>3</sub>CN/0,1% de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 5,40 min (99,8%), pf: 188-  
 190°C; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,92 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (dd, J = 22, 15,4 Hz, 1H,  
 CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,46 (dd, J = 3,7, 5,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,61 (dd, J = 3,8, 5,7 Hz, 2H,  
 CH<sub>2</sub>), 3,73 (d, J = 4,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,09 (t, J = 4,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,24 - 4,55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 5,11 (dd, J = 5,1,  
 13,2 Hz, 1H, CH), 6,77 (t, J = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,04 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Ar), 7,19 (dd, J = 2,5, 9,0 Hz, 1H, Ar), 7,38 -  
 7,49 (m, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,64 (d, J = 2,6 Hz, 1H, Ar), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,65 (s, 1H, NH), 10,98 (s,  
 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 22,51, 31,20, 42,80, 47,12, 51,56, 58,05, 68,80, 68,85, 69,84, 71,29, 114,66,  
 20 117,58, 119,49, 121,24, 121,88, 122,91, 126,89, 130,29, 134,53, 142,38, 144,84, 148,40, 155,25, 167,95, 171,01,  
 172,86; LCMS: MH = 545, 547; Anal. Calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> + 0,4 H<sub>2</sub>O: C, 56,55; H, 5,44; N, 10,15. Encontrado:  
 C, 56,64; H, 5,34; N, 10,15.

## 5.62 Ensayos

## 5.62.1 Ensayo de inhibición de TNFα en PMBC

25 Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes normales se obtienen mediante centrifugación  
 de densidad en Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EE.UU.). Las células se cultivan en medio RPMI 1640  
 (Life Technologies, Grand Island, NY, EE.UU.) complementado con 10% de AB + suero humano (Gemini Bio-  
 products, Woodland, CA, USA), L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina (Life Tech-  
 nologies).

30 Las PBMC (2 x 10<sup>5</sup> células) se siembran en placas Costar de cultivo de tejidos de 96 pocillos, de fondo plano (Cor-  
 ning, Nueva York, EE.UU.), por triplicado. Las células se estimulan con LPS (de Salmonella abortus equi, Sigma n°  
 de cat. L-1887, St. Louis, MO, EE.UU.) con 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos  
 proporcionados en este documento se disuelven en DMSO (Sigma) y se hacen diluciones adicionales en medio de  
 cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser de aproxi-  
 35 madamente 0,25%. Los compuestos se añaden a las células 1 h antes de la estimulación con LPS. Las células se  
 incuban a continuación durante 18-20 horas a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>, y después se recoge el material sobrenadante,  
 se diluye con medio de cultivo y se somete a ensayo para estudiar los niveles de TNFα con ELISA (Endogen, Bos-  
 ton, MA, EE.UU.). Las Cl<sub>50</sub> se calculan utilizando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoideo, limitando la parte  
 superior al 100% y la inferior al 0%, lo que permite una pendiente variable (GrafPad Prism v3.02).

## 40 5.62.2 Producción de IL-2 y MIP-3a mediante linfocitos T

Las PBMC se agotan de monocitos adherentes mediante la colocación de 1 x 10<sup>8</sup> PBMC en 10 ml de medio comple-  
 to (RPMI 1640 complementado con 10% de suero bovino fetal termoinactivado, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de  
 penicilina y 100 µg/ml de estreptomina) por 10 cm de placa de cultivo tisular, a 37°C, incubando en 5% de CO<sub>2</sub>  
 durante 30-60 min. La placa se enjuaga con medio para eliminar todas las PBMC no adherentes, los linfocitos T se  
 45 purifican mediante selección negativa usando la siguiente mezcla de anticuerpos (Pharmingen) y Dynabead (Dyna-  
 l) para cada 1 x 10<sup>8</sup> PBMC no adherentes: 0,3 ml de perlas de IgG de oveja anti-ratón, 15 µl de anti-CD16, 15 µl de  
 anti-CD33, 15 µl de anti-CD56, 0,23 ml de perlas anti-CD19, 0,23 ml de perlas anti-HLA de clase II y 56 µl de perlas

anti-CD14. Las células y la mezcla de perlas/anticuerpos se hacen girar extremo sobre extremo durante 30-60 min a 4°C. Los linfocitos T purificados se retiran de las perlas usando un imán Dynal. El rendimiento típico es de aproximadamente 50% de linfocitos T, 87-95% de CD3<sup>+</sup> por citometría de flujo.

5 Las placas de cultivo tisular de 96 pocillos, de fondo plano se recubren con anticuerpo OKT3 anti-CD3 a 5 µg/ml en PBS, 100 µl por pocillo, se incuban a 37°C durante 3-6 horas, después se lavan cuatro veces con 100 µl/pocillo de medio completo justo antes de añadir los linfocitos T. Los compuestos se diluyen hasta 20 veces al final en una placa de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos. Las concentraciones finales son de aproximadamente 10 µM a aproximadamente 0,00064 µM. Una reserva 10 µM de compuestos proporcionados en este documento, se diluye 1:50 en completo para la primera dilución de 20x de 200 µM en 2% de DMSO y se diluye en serie 1:5 en 2% de DMSO. Cada compuesto se añade a 10 µl por 200 µl de cultivo, para proporcionar una concentración final de DMSO del 0,1%. Los cultivos se incuban a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> durante 2-3 días, y el material sobrenadante se analiza en busca de IL-2 y MIP-3α mediante ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3α se normalizan con la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto proporcionado en este documento, y se calculan las CE<sub>50</sub> utilizando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoideo, limitando la parte superior al 100% y la inferior al 0%, lo que permite una pendiente variable (GrafPad Prism v3.02).

#### 5.62.3 Ensayo de proliferación celular

20 Las líneas celulares Namalwa, MUTZ-5 y UT-7 se obtienen de la Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares GmbH (Braunschweig, Alemania). La línea de células KG-1 se obtiene de la Colección Americana de Cultivos (Manassas, VA, EE.UU.). La proliferación celular tal y como se indica por la incorporación de <sup>3</sup>H-timidina, se mide en todas las líneas celulares de la siguiente manera.

25 Las células se siembran en placas de 96 pocillos con 6.000 células por pocillo en el medio. Las células se tratan previamente con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 y 0 µM con una concentración final de aproximadamente 0,25% de DMSO, por triplicado, a 37°C en una incubadora humidificada con 5% de CO<sub>2</sub> durante 72 h. Un micro Curie de <sup>3</sup>H-timidina (Amersham) se añade entonces a cada pocillo, y las células se incuban de nuevo a 37°C en una incubadora humidificada con 5% de CO<sub>2</sub> durante 6 horas. Las células se recogen sobre placas de filtro de UniFilter GF/C (Perkin Elmer) usando un recolector de células (Tomtec), y se permite que las placas se sequen durante la noche. Se añade Microscint 20 (Packard) (25 µl/pocillo), y las placas se analizan en un TopCount NXT (Packard). Se hace un recuento de cada pocillo durante un minuto. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calcula promediando todos los triplicados y normalizando con el control DMSO (inhibición del 0%). Cada compuesto se somete a ensayo en cada línea celular en tres experimentos distintos. Las IC<sub>50</sub> finales se calculan usando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoideo, limitando la parte superior al 100% y la inferior al 0%, permitiendo una pendiente variable (GrafPad Prism v3.02).

#### 5.62.4 Inmunoprecipitación e inmunotransferencia

35 Las células Namalwa se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en este documento durante 1 h, después se estimulan con 10 U/ml de Epo (R&D Systems) durante 30 min. Los lisados celulares se preparan y, o bien, se inmunoprecipitan con Ac del receptor de Epo o se separan inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se analizan con Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gdb1 (Y627), Gab1, IRS2, actina y Ac de IRF-1 y se analizan con un aparato formador de imágenes Storm 860 empleando un programa informático ImageQuant (Molecular Dynamics).

#### 40 5.62.5 Análisis del ciclo celular

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en este documento, durante la noche. Se realiza una tinción con yoduro de propidio para el ciclo celular utilizando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Después de la tinción, las células se analizan con un citómetro de flujo FACSCalibur usando el programa informático ModFit LT (Becton Dickinson).

#### 45 5.62.6 Análisis de la apoptosis

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en este documento en diversos puntos temporales, después se lavan con tampón de lavado de anexina-V (BD Biosciences). Las células se incuban con proteína que se une a anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 min. Las muestras se analizan mediante citometría de flujo.

#### 50 5.62.7 Ensayo con luciferasa

55 Las células Namalwa se tratan con 4 µg de luciferasa AP1 (Stratagene) para 1 x 10<sup>6</sup> células y 3 µl de reactivo Lipofectamina 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transección, las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en este documento. La actividad de la luciferasa se somete a ensayo usando un tampón de lisis de luciferasa y sustrato (Promega) y se mide utilizando un luminómetro (Turner Designs).

## 5.62.8 Ensayos anti-proliferación

Día 1: Las células se siembran en una placa de 96 pocillos con 10% de FBS RPMI (con/Glutamina, sin/pen-strip) durante la noche. Se emplean las siguientes células:

Células de cáncer colorrectal: Colo 205 3200 células/pocillo; irinotecán control positivo

5 Células de cáncer de páncreas: BXPC-3 1200 células/pocillo; gemcitabina control positivo

Células de cáncer de próstata: PC3 1200 células/pocillo; docetaxel control positivo

Células de cáncer de mama: MDA-MB-231 2400 células/pocillo; paclitaxel control positivo

10 Día 2: Los compuestos se diluyen en serie de 0,00001  $\mu\text{m}$  ~ 10  $\mu\text{m}$  (o 0,000001 ~ 1  $\mu\text{M}$ ) con 50  $\mu\text{l}$ /pocillo (de 2x) y se añaden a las placas por duplicado con control positivo relativo. Las placas se incuban a continuación a 37°C durante 72 horas.

Día 5: Los resultados se detectan por el método CellTiter Glo. Se añaden 100  $\mu\text{l}$ /pocillo de reactivo CellTiter Glo a las placas y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se analiza en el lector Top Count. La  $\text{CI}_{50}$  de cada compuesto se basa típicamente en el resultado de dos o más experimentos individualmente.

5.63 Inhibición de TNF $\alpha$ 

15 Las propiedades de ciertos compuestos proporcionados en este documento para la inhibición de TNF $\alpha$  se evaluaron usando procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 6.62.1 anterior. Los compuestos sometidos a ensayo incluían: 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-hidroximetil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[4-(4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(3-fenoxi-fenil)-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea; *N*-(4-{3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-ureido}-fenil)-acetamida; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea; 1-[3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-cloro-fenil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-*terc*-butil-ciclohexil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-ciclohexil)-urea; 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; y éster 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico. Los valores de  $\text{CI}_{50}$  para todos los compuestos sometidos a ensayo estaban determinados para estar en el intervalo de aproximadamente 0,2 a 300 nM.

## 5.64 Antiproliferación - Namalwa

La antiproliferación de ciertos compuestos proporcionados en este documento fue evaluada utilizando células Namalwa siguiendo procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.62.3 anterior. Los compuestos sometidos a ensayo incluían: 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-hidroximetil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(3-fenoxi-fenil)-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-urea; 1-(4-*terc*-butil-ciclohexil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil)-3-(4-metil-ciclohexil)-urea; y éster 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico. Los valores de  $\text{CI}_{50}$  para todos los compuestos sometidos a ensayo estaban determinados para estar en el intervalo de aproximadamente 0,02 a 40 nM.

55

## 5.65 Antiproliferación - PC3

La antiproliferación de ciertos compuestos proporcionados en este documento se determinó utilizando células PC3 siguiendo procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.62.8 anterior. Los compuestos sometidos a ensayo incluían: 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil]-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(3-fenoxi-fenil)-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea; 1-[3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-cloro-fenil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-*terc*-butil-ciclohexil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-ciclohexil)-urea; 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[4-(2,4-difluorofenil)-tiazol-2-il]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; éster 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico; y 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea. Los valores de  $Cl_{50}$  para todos los compuestos sometidos a ensayo estaban determinados para estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 0,74  $\mu$ M.

## 5.66 Antiproliferación - BxPC3

La antiproliferación de ciertos compuestos proporcionados en este documento se determinó utilizando células BxPC3 siguiendo procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.62.8 anterior. Los compuestos sometidos a ensayo incluían: 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-urea; dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(3-fenoxi-fenil)-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea; 1-[3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-cloro-fenil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-*terc*-butil-ciclohexil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-ciclohexil)-urea; 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; éster 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico; y 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea. Los valores de  $Cl_{50}$  para todos los compuestos sometidos a ensayo estaban determinados para estar en el intervalo de aproximadamente de aproximadamente 0,01 a 0,94  $\mu$ M.

## 5.67 Antiproliferación - MDAMB321

La antiproliferación de ciertos compuestos proporcionados en este documento se determinó utilizando células MDAMB321 siguiendo procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.62.8 anterior. Los compuestos sometidos a ensayo incluían: 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-piridin-4-ilmetil-fenil)-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(3-fenoxi-fenil)-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea; 1-[3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-cloro-fenil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-*terc*-butil-ciclohexil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; éster 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico; y 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea. Los valores de  $Cl_{50}$  para todos los compuestos sometidos a ensayo estaban determinados para estar en el intervalo de aproximadamente 0,4 a 380 nM.

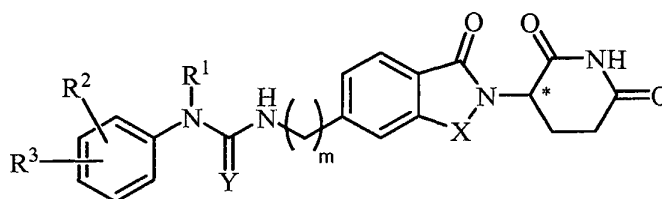
## 5.68 Antiproliferación - Colo205

La antiproliferación de ciertos compuestos proporcionados en este documento se determinó utilizando células Colo205 siguiendo procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.62.8 anterior. Los compuestos sometidos a ensayo incluían: 1-[2-(2,6-(dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(3-fenoxi-fenil)-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolín-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea; 1-[3-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-cloro-fenil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-(4-*terc*-butil-ciclohexil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-ciclohexil)-urea; 1-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea; 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea, éster 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico; y 1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea. Los valores de  $Cl_{50}$  para todos los compuestos sometidos a ensayo estaban determinados para estar en el intervalo de aproximadamente 0,15 a 130 nM.

Los ejemplos expuestos anteriormente se ofrecen para proporcionar a aquellos con experiencia ordinaria en la técnica, una exposición y descripción completas de cómo preparar y utilizar las realizaciones reivindicadas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I)

o a una sal, un solvato o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

5 X es C(=O) o CH<sub>2</sub>;

Y es O;

m es un número entero 0, 1, 2 o 3;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

10 R<sup>2</sup> es -NO<sub>2</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-OH, alquil C<sub>0-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>21</sup> o -(CH<sub>2</sub>-Z)<sub>0-2</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada heteroarilo y heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>;

15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, -NO<sub>2</sub>, alquil C<sub>0-6</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquil C<sub>0-6</sub>-OH, alquil C<sub>0-4</sub>-NH<sub>2</sub>, -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>21</sup> o -(CH<sub>2</sub>-Z)<sub>0-2</sub>-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde cada heteroarilo y heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o varios alquilos C<sub>1-6</sub>;

R<sup>21</sup> es arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros o -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>22</sup>, en donde el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo están sustituidos cada uno opcionalmente con uno o varios alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>22</sup> es -NH<sub>2</sub> o heterociclilo de 5 a 6 miembros; y

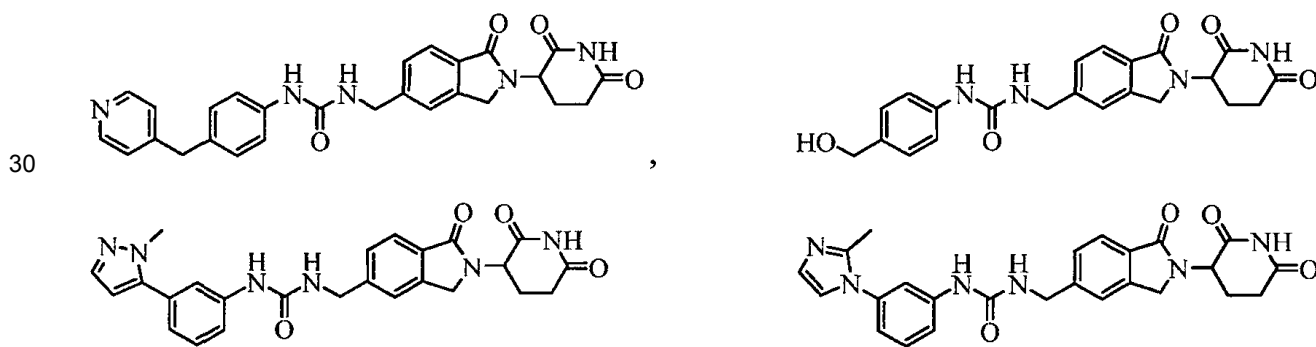
Z es CH<sub>2</sub>, NH u O;

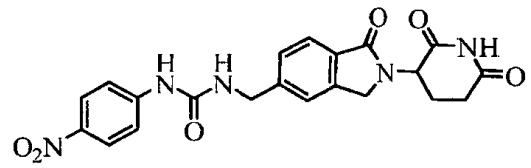
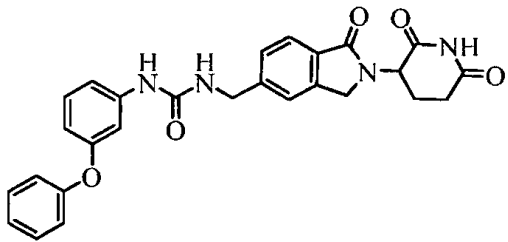
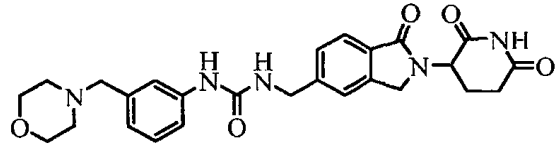
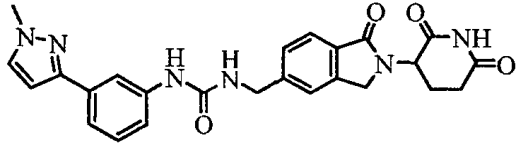
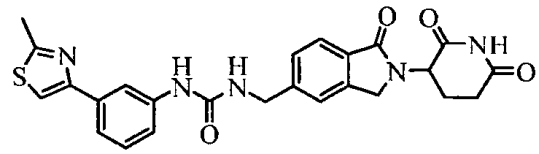
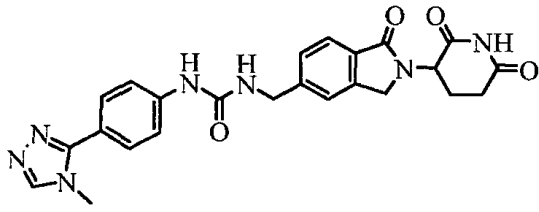
20 con la condición de que cuando R<sup>3</sup> es halógeno, entonces R<sup>2</sup> es alquil C<sub>0-6</sub>-(heterociclilo de 5-6 miembros).

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es amino, acetamido, hidroxilo, nitro, aminometilo, hidroximetilo, 2-metil-1*H*-imidazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4-metilpiperazin-1-il)metilo, 2-metil-2*H*-pirazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, morfolinometilo, (piridin-4-il)metilo, (piridin-4-iloxi)metilo, fenoxi, piridin-2-iloxi, piperidin-4-iloxi, 2-aminoacetoxi o 2-piperazin-1-ilacetoxi.

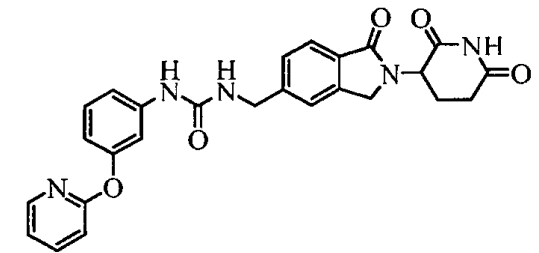
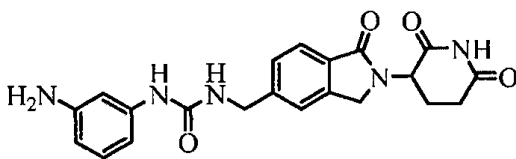
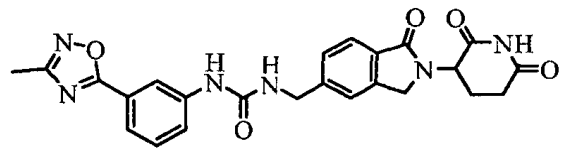
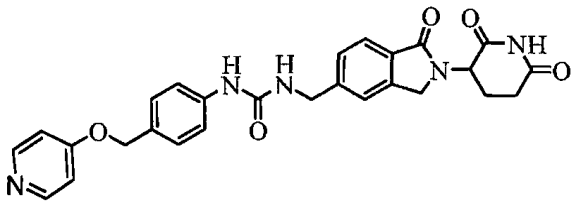
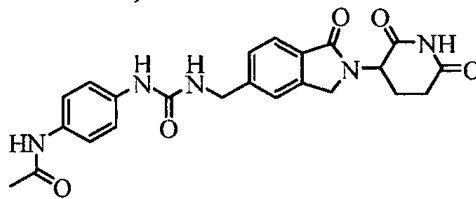
25 3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, amino, acetamido, hidroxilo, nitro, aminometilo, hidroximetilo, 2-metil-1*H*-imidazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4-metil-piperazin-1-il)metilo, 2-metil-2*H*-pirazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, morfolinometilo, (piridin-4-il)metilo, (piridin-4-iloxi)metilo, fenoxi, piridin-2-iloxi, piperidin-4-iloxi, 2-aminoacetoxi o 2-piperazin-1-ilacetoxi.

4. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

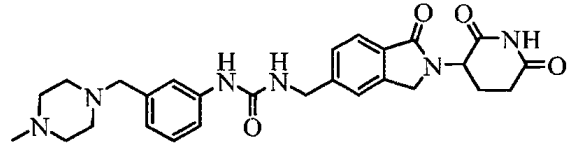
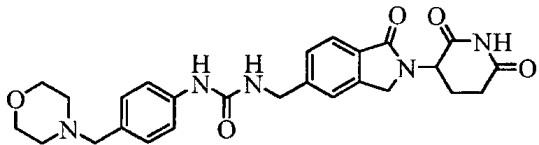
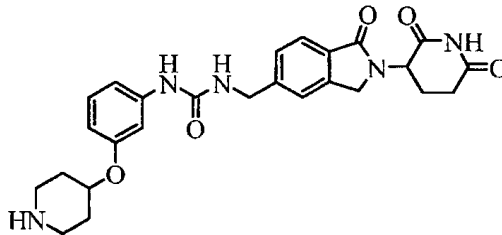


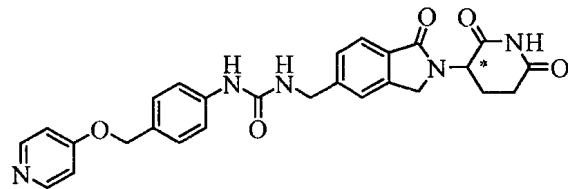
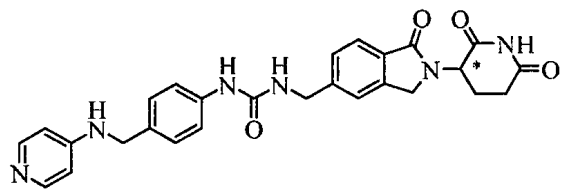
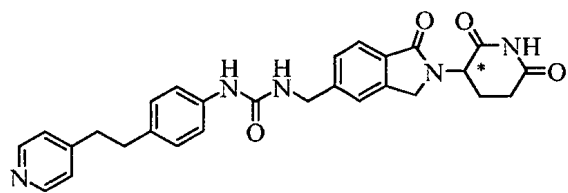
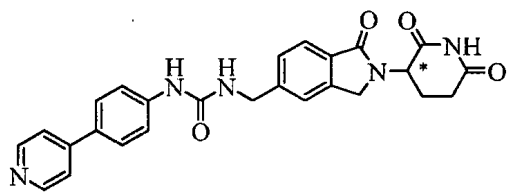


5

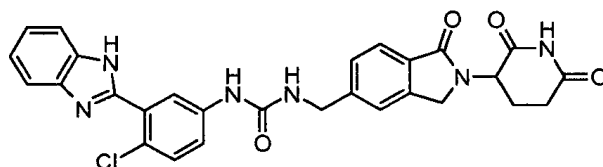
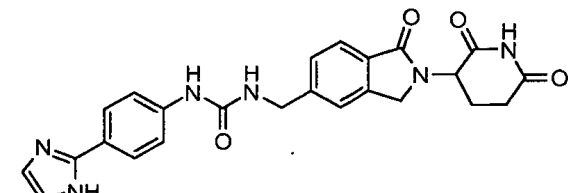
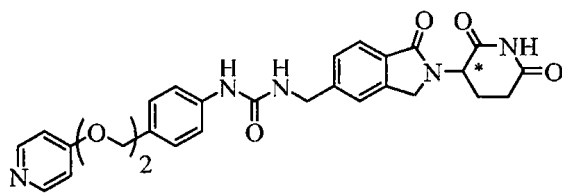
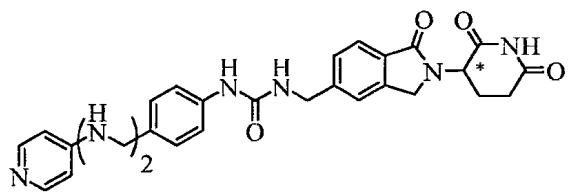
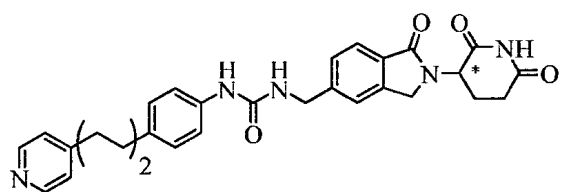


10



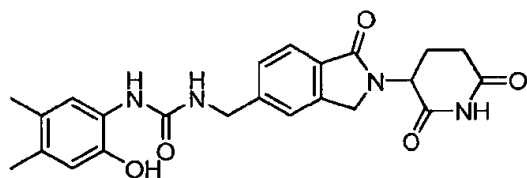
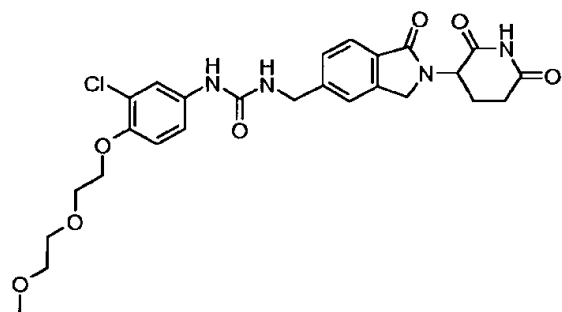


5



10 o una sal, un solvato o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto, que es:



o una sal, un solvato o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y uno o varios excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende además un segundo agente terapéutico.



8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el segundo agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezumib; acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantona; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodopa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; cloramucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecin sódico; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfinina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina, 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; anti-proteína morfogenética I de dorsalización; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; gen de la apoptosis, moduladores; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; desaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatocina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de *BCRIABL*; benzoclorinas; benzoilestaurosiprina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor del derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (IcaS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifuridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; feuretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotermustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec<sup>®</sup>), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; laureotida; leinamicina; leinograstim; sulfato de lentinán; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos lífticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa matricial; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; milimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil-lípido A + sk de la pared celular de micobacteria; mopidamol; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; N-

acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridróico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; oblimersen (Genasense<sup>®</sup>); 06-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citocinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; 5 oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pami- drónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfomida; alcohol perfílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfa- 10 tasas; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiro- micina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina 12; inhibidores del proteasoma; modulador inmunológico basado en proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conju- gado de polioxi-etileno hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la proteí- 15 na transferasa ras farnesil; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopi- na; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligo- nucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilace- 20 tato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiro- mustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; anta- gonista del péptido superactivo vasoactivo intestinal; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metiyoduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temopo- rina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoye- 25 tina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopur- purina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoí- na; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina cinasa; tirfos- 30 tinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vaporetina; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense<sup>®</sup>), remicade, docetaxel, celecoxib, melfa- 35 lán, dexametasona (Decadron<sup>®</sup>), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temo- dar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa<sup>®</sup>, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-II, interferón alfa, interferón alfa pegilado (*p. ej.*, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biacin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, 40 trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil<sup>®</sup>), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de estramustina sódica (Emcyt<sup>®</sup>), sulindac y etopósido.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 7 u 8, en donde la composición se formula para una administración de dosis única.
- 40 10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la composición se formula como una forma de dosificación oral, parenteral o intravenosa, opcionalmente en donde la forma de dosifi- cación oral es un comprimido o una cápsula.
- 45 11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en un método para tratar, controlar o prevenir una enfermedad o un trastorno, en donde la enfermedad o el trastorno es cáncer, un trastorno asociado con la angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el asbesto, una enfermedad parasitaria, un trastorno inmunodeficiente, un trastorno del SNC, una lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con el TNF $\alpha$ .
- 50 12. El compuesto para uso en el método según la reivindicación 11, en donde la enfermedad es cáncer.
13. El compuesto para uso en el método según la reivindicación 12, en donde el cáncer es cáncer hematológico o sólido.
14. El compuesto para uso en el método según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende además la administración de uno o varios agentes activos adicionales.
- 55 15. El compuesto para uso en el método según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el com- puesto se administra por vía oral o parenteral.