(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 662 407**

(51) Int. CI.:

***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 15170046 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2985281**

(54) Título: **Compuestos 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:
**06.04.2018**

(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:

**ELZABURU, S.L.P**

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 isoindolina para uso en el tratamiento del cáncer

### 1. Campo

En la presente memoria se proporcionan compuestos isoindolina específicos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos; y métodos para su uso para tratar, prevenir, o gestionar varias enfermedades.

### 2. Antecedentes

#### 2.1 Patobiología del cáncer y otras enfermedades

El cáncer se caracteriza principalmente por un incremento en el número de células anormales derivadas de un tejido normal dado, invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, o diseminación linfática o a través de la sangre de células malignas a nodos linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y estudios de biología molecular indican que el cáncer es un proceso con múltiples etapas que empieza con cambios preneoplásicos menores, que pueden progresar a neoplasia bajo determinadas condiciones. La lesión neoplásica puede evolucionar clonalmente y desarrollar una capacidad creciente para la invasión, crecimiento, metástasis, y heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en las que las células neoplásicas se escapan de la vigilancia inmune del huésped. Roitt *et al.*, *Immunology* 17.1-17.12 (3ª ed., Mosby, St. Louis, Mo.,1993).

Existe una enorme variedad de cánceres que están descritos con detalle en la bibliografía médica. Los ejemplos incluyen cáncer de pulmón, de colon, de recto, de próstata, de mama, de cerebro, y de intestino. La incidencia del cáncer continúa aumentando a medida que la población general envejece, al desarrollarse nuevos cánceres, y a medida que crecen poblaciones susceptibles (*por ejemplo*, personas infectadas con SIDA o excesivamente expuestas a la luz solar). Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de cánceres de la sangre (*por ejemplo*, mieloma múltiple), están disponibles pocas opciones de tratamiento, especialmente cuando fracasa la quimioterapia convencional y el trasplante de médula ósea no es una opción. Por lo tanto, existe una gran demanda de nuevos métodos y composiciones que se puedan usar para tratar a pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han esclarecido varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citoquinas con propiedades angiogénicas. Los ejemplos de estas citoquinas incluyen factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (α,β-FGF), angiogenina, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y TNF-α. Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la degradación posterior de la matriz extracelular en la que se almacenan algunas citoquinas (*por ejemplo*, β-FGF). La angiogénesis también puede inducirse indirectamente a través del reclutamiento de células inflamatorias (particularmente, macrófagos) y su liberación posterior de citoquinas angiogénicas (*por ejemplo*, TNF-α, β-FGF).

Una variedad de otras enfermedades y trastornos también están asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis aumentada o no regulada se ha implicado en varias enfermedades y afecciones médicas incluyendo, pero no limitado a, enfermedades oculares neovasculares, enfermedades coroidales neovasculares, enfermedades de la retina neovasculares, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, y enfermedades autoinmunes. Los ejemplos de dichas enfermedades y afecciones incluyen, pero no están limitados a: retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, rechazo de trasplante corneal, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, artritis, y vitreoretinopatía proliferativa.

De acuerdo con esto, los compuestos que puedan controlar la angiogénesis o inhibir la producción de determinadas citoquinas, incluyendo TNF-α, pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de varias enfermedades y afecciones.

#### 2.2 Métodos para tratar el cáncer

La terapia actual del cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento con radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (*véase*, *por ejemplo,* Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia del cáncer también podría implicar terapia biológica o inmunoterapia. Todas estas estrategias presentan 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. Adicionalmente, la cirugía puede no eliminar completamente el tejido neoplásico. La terapia con radiación sólo es efectiva cuando el tejido neoplásico presenta una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La terapia con radiación también produce frecuentemente efectos secundarios graves. La terapia hormonal raramente se proporciona como un agente único. Aunque la terapia hormonal puede ser efectiva, se usa frecuentemente para prevenir o retrasar la recurrencia del cáncer después de que otros tratamientos hayan eliminado la mayoría de las células cancerosas. Las terapias biológicas e inmunoterapias están limitadas en número y pueden producir efectos

secundarios tales como erupciones o hinchazones, síntomas semejantes a la gripe, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas en el tracto digestivo, o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, existe una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. Una mayoría de los quimioterapéuticos del cáncer actúan inhibiendo la síntesis del ADN, bien directamente o indirectamente, mediante la inhibición de la biosíntesis de precursores desoxirribonucleótido trifosfato, para evitar la replicación del ADN y la división celular concomitante. Gilman *et al.*, Goodman y Gilman's: *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, eds., Capítulo. 12, secc. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia causa efectos secundarios significativos y frecuentemente peligrosos incluyendo náusea grave, depresión de la médula ósea, e inmunosupresión. Adicionalmente, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, aquellas células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares usados en el protocolo de tratamiento se demuestran frecuentemente resistentes a otros fármacos, incluso si estos fármacos actúan por un mecanismo diferente de los de los fármacos usados en el tratamiento específico. Este fenómeno se refiere como resistencia pleiotrópica a fármacos o resistencia a múltiples fármacos. Debido a la resistencia a fármacos, muchos cánceres se demuestran o se vuelven refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico estándar.

Otras enfermedades o afecciones asociadas con, o caracterizados por, 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 determinadas enfermedades específicas. Taylor *et al.*, *Nature* 297:307 (1982); Folkman *et al.*, *Science* 221:719 (1983); y Pat U.S. Nos. 5.001.116 y 4.994.443.

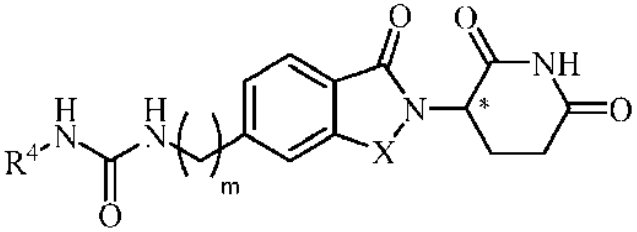
La Solicitud de Patente WO 2008/027542 describe compuestos isoindolinas sustituidos en 5, y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos, para uso en el control de la angiogénesis o el tratamiento del cáncer.

Todavía, existe una necesidad significativa de métodos efectivos para tratar, prevenir, y gestionar el cáncer y otras enfermedades y afecciones, particularmente para enfermedades que son refractarias a tratamientos estándar, tales como cirugía, terapia de radiación, quimioterapia y terapia hormonal, mientras se reducen o evitan las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

**3. Resumen**

En la presente memoria se proporcionan compuestos isoindolina específicos, y sales, solvatos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de éstos.

Específicamente, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula II:



(II)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

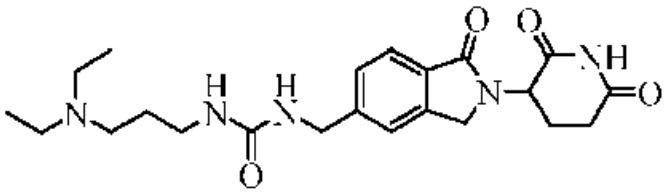
X es C(=O) o $CH_2$;

m es un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

$R^4$ es alquilo $C_{0-4}$ -$NR^{41}R^{42}$; y

$R^{41}$, $R^{42}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$.

En una realización, el compuesto de la invención, es



o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende además un segundo agente terapéutico. En otra realización de la invención como se ha definido anteriormente, la composición se formula para administración de dosis única. En un aspecto de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, la composición se formula como una forma de dosificación oral, parenteral o intravenosa, opcionalmente en el que la forma de dosificación oral es un comprimido o cápsula.

En un aspecto, el compuesto de la invención, o la composición farmacéutica de la invención es para uso en un método para tratar, gestionar, o prevenir una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con asbestos, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, una lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, un sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNFα. En una realización, la enfermedad es cáncer. En una realización específica, el cáncer es cáncer hematológico o sólido.

En otra realización, el compuesto o la composición farmacéutica para uso en la invención comprende además la administración de uno o más agentes activos adicionales. En una realización específica, el uso comprende la administración oral o parenteral del compuesto.

De aquí en adelante en la presente memoria, la referencia a un/el compuesto o una/la composición farmacéutica en el contexto de la invención y sus realizaciones significa el compuesto de Fórmula II o la composición farmacéutica que comprende dicho compuesto como se ha definido anteriormente.

También se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, un compuesto de Fórmula I, incluyendo un único enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de éste; o una sal, o solvato de farmacéuticamente aceptable éste; en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En la presente memoria se proporcionan además métodos para tratar, prevenir, o gestionar varias enfermedades en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente memoria, *por ejemplo*, un compuesto de Fórmula I, incluyendo un enantiómero único, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de éste, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

**4. Descripción detallada**

**4.1 Definiciones**

Para facilitar la comprensión de la descripción mostrada en la presente memoria, se definen a continuación varios términos.

Generalmente, la nomenclatura usada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica, y farmacología descritos en la presente memoria son los conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen generalmente el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero no limitado a, un primate (*por ejemplo*, ser humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata, o ratón. Los términos “sujeto” y “paciente” se usan de manera indistinta en la presente memoria en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En general, el tratamiento se produce después del inicio de la enfermedad o trastorno. En determinadas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la diseminación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno que es el resultado de la administración de uno o más agentes terapéuticos o profilácticos a un sujeto con dicha enfermedad o trastorno.

Los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o diseminación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de ésta. En general, la prevención se produce antes del inicio de la enfermedad o trastorno.

Los términos “gestionar”, “que gestiona” y “gestión” se refieren a prevenir o retardar la progresión, diseminación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de ésta. Algunas veces, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente terapéutico o profiláctico no resultan en una cura de la enfermedad o trastorno.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se pretende que incluya la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad, o afección que se está tratando. El término "cantidad farmacéuticamente efectiva" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para incitar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal, o ser humano, que es la buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina, u otro médico.

El término "$CI_{50}$" se refiere a una cantidad, concentración, o dosificación de un compuesto que se requiere para el 50% de inhibición de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

El término "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 un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente, o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones excesivos, proporcionales a una relación de riesgo/beneficio razonable. *Véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición; Lippincott Williams y Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª Edición; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª Edición, Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company:2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC:Boca Raton, FL, 2004.

El término “alrededor de” o “aproximadamente” significa un error aceptable para un valor particular según se determina por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mida o determine el valor. En determinadas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa en 1, 2, 3, ó 4 desviaciones estándar. En determinadas realizaciones, el término “alrededor de” o “aproximadamente” se refiere a dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, ó 0,05% de un valor o intervalo dado.

Los términos "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno, o enfermedad. Tal como se usa en la presente memoria, "ingrediente activo" y "sustancia activa" puede ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente memoria.

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

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en el que el alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes. El término "alquilo" también engloba alquilo tanto lineal como ramificado, a no ser que se especifique otra cosa. En determinadas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal que tiene 1 a 20 ($C_{1-20}$), 1 a 15 ($C_{1-15}$), 1 a 12 ($C_{1-12}$), 1 a 10 ($C_{1-10}$), ó 1 a 6 ($C_{1-6}$) átomos de carbono, o radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 ($C_{3-20}$), 3 a 15 ($C_{3-15}$), 3 a 12 ($C_{3-12}$), 3 a 10 ($C_{3-10}$), ó 3 a 6 ($C_{3-6}$) átomos de carbono. Tal y como se usa en la presente memoria, los grupos alquilo $C_{1-6}$ lineales y $C_{3-6}$ ramificados también se refieren como "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados 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 $C_{1-6}$ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, uno a cinco, enlaces dobles carbono-carbono. El alquenilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes. El término "alquenilo" también engloba radicales que tienen configuraciones "*cis*" y "*trans*", o alternativamente, configuraciones "E" y "Z", como aprecian los expertos en la técnica. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "alquenilo" engloba alquenilo tanto lineal como ramificado, a no ser que se especifique otra cosa. Por ejemplo, alquenilo $C_{2-6}$ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de

carbono. En determinadas realizaciones, el alquenilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 ($C_{2-20}$), 2 a 15 ($C_{2-15}$), 2 a 12 ($C_{2-12}$), 2 a 10 ($C_{2-10}$), ó 2 a 6 ($C_{2-6}$) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 ($C_{3-20}$), 3 a 15 ($C_{3-15}$), 3 a 12 ($C_{3-12}$), 3 a 10 ($C_{3-10}$), ó 3 a 6 ($C_{3-6}$) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, uno a cinco, enlaces triples carbono-carbono. El alquinilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes. El término "alquinilo" también engloba alquinilo tanto lineal como ramificado, a no ser que se especifique otra cosa. En determinadas realizaciones, el alquinilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 ($C_{2-20}$), 2 a 15 ($C_{2-15}$), 2 a 12 ($C_{2-12}$), 2 a 10 ($C_{2-10}$), ó 2 a 6 ($C_{2-6}$) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 ($C_{3-20}$), 3 a 15 ($C_{3-15}$), 3 a 12 ($C_{3-12}$), 3 a 10 ($C_{3-10}$), ó 3 a 6 ($C_{3-6}$) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no están limitados a, etinilo (-C≡CH) y propargilo (-$CH_2$C≡CH). Por ejemplo, alquinilo $C_{2-6}$ se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado cíclico con puente y/o sin puente, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 ($C_{3-20}$), de 3 a 15 ($C_{3-15}$), de 3 a 12 ($C_{3-12}$), de 3 a 10 ($C_{3-10}$), o de 3 a 7 ($C_{3-7}$) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo, y adamantilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático monovalente multicíclico que contiene al menos un anillo hidrocarburo aromático. En determinadas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 ($C_{6-20}$), de 6 a 15 ($C_{6-15}$), o de 6 a 10 ($C_{6-10}$) átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, en los que uno de los anillos es aromático y los otros de los cuales pueden estar saturados, parcialmente insaturados, o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En determinadas realizaciones, el arilo también puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes.

El término "aralquilo" o "aril-alquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con arilo. En determinadas realizaciones, tanto alquilo como arilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, en el que al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente 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 menos y que cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. El heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de un compuesto estable. En determinadas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo, y tetrahidroquinolinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero no están limitados a, carbazolilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, y xantenilo. En determinadas realizaciones, el heteroarilo también puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos no aromático monocíclico y/o sistema de anillos multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en el que uno o más de los átomos del anillo no aromático son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, o N; y el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono. En determinadas 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 determinadas realizaciones, el heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillos fusionados o con puente, y en el que los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar oxidados opcionalmente, los átomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados opcionalmente, y algunos anillos pueden estar parcialmente o completamente saturados, o ser aromáticos. El heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a, acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, benzoisoxazolilo, bencisoxazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β-carbolinilo, carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobencisotiazinilo,

dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocumarinilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, 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, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, tiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, y 1,3,5-tritianilo. En determinadas realizaciones, el heterocíclico también puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes.

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

Los términos "ópticamente activo" y "enantioméricamente activo" se refieren a una colección de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico de no menos de aproximadamente 50%, no menos de aproximadamente 70%, no 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 97%, no menos de aproximadamente 98%, no menos de aproximadamente 99%, no menos de aproximadamente 99,5%, o no menos de aproximadamente 99,8%.

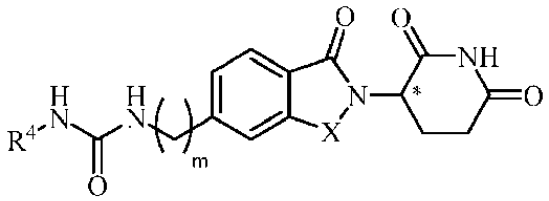
Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Se usan (+) y (-) para indicar la rotación óptica del compuesto, esto es, la dirección en la que se rota un plano de luz polarizada por el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levorotatorio, esto es, el compuesto rota el plano de luz polarizada a la izquierda o en sentido contrario de las agujas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrorotatorio, esto es, el compuesto rota el plano de luz polarizada a la derecha o en el sentido de las agujas del reloj. Sin embargo, el signo de la rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

El término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en la presente memoria o una sal de éste, 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**

En la presente memoria se proporcionan compuestos isoindolina específicos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y métodos para su uso para tratar, prevenir, o gestionar varias enfermedades.

Específicamente, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula II:



(II)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

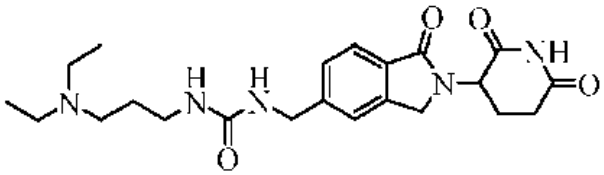
X es C(=O) o $CH_2$;

m es un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

$R^4$ es alquilo $C_{0-4}$ -$NR^{41}R^{42}$; y

$R^{41}$, $R^{42}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$.

En una realización, el compuesto de la invención, es



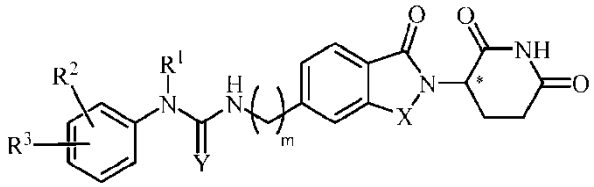
o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende además un segundo agente terapéutico. En otra realización de la invención como se ha definido anteriormente, la composición se formula para administración de dosis única. En un aspecto de cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, la composición se formula como una forma de dosificación oral, parenteral o intravenosa, opcionalmente en el que la forma de dosificación oral es un comprimido o cápsula.

En un aspecto, el compuesto de la invención, o la composición farmacéutica de la invención es para uso en un método para tratar, gestionar, o prevenir una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con asbestos, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, una lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, un sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNFα. En una realización, la enfermedad es cáncer. En una realización específica, el cáncer es cáncer hematológico o sólido.

En otra realización, el compuesto o la composición farmacéutica para uso en la invención comprende además la administración de uno o más agentes activos adicionales. En una realización específica, el uso comprende la administración oral o parenteral del compuesto.

Sólo para referencia, en la presente memoria se describe un compuesto de Fórmula I:



(I)

o una sal, solvato, profármaco, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

X es C(=O) o $CH_2$;

Y es O, cianamido (N-≡N), o amido (NH);

m es un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

$R^1$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

$R^2$ es hidrógeno, -$NO_2$, alquilo $C_{1-10}$, alquilo C $_{0-6}$-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquilo $C_{0-6}$-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquilo $C_{0-6}$-OH, alquilo $C_{0-4}$-$NH_2$, -NHCO-alquilo $C_{1-6}$, -$OR^{21}$, o -$(CH_2$-$Z)_{0-2}$-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en el que cada heteroarilo y heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilo $C_{1-6}$;

$R^3$ es hidrógeno, halógeno, -$NO_2$, alquilo $C_{0-6}$-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquilo C $_{0-6}$-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquilo $C_{0-6}$-OH, alquilo $C_{0-4}$-$NH_2$, -NHCO-alquilo $C_{1-6}$, -$OR^{21}$, o -$(CH_2$-$Z)_{0-2}$-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en el que cada heteroarilo y heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilo $C_{1-6}$;

$R^{21}$ es arilo $C_{6-10}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros, o - $CO(CH_2)_{0-2}R^{22}$, en el que el arilo, heteroarilo, y heterociclilo está cada uno sustituido opcionalmente con uno o más alquilo $C_{1-6}$;

$R^{22}$ es -$NH_2$ o heterociclilo de 5 a 6 miembros; y

Z es $CH_2$, NH, u O;

con la condición de que cuando $R^1$ es hidrógeno, entonces $R^2$ no es hidrógeno o alquilo $C_{1-10}$;

con la condición de que cuando Y es O, entonces $R^3$ no es halógeno; y

con la condición de que cuando Y es O y $R^3$ es halógeno, entonces $R^2$ es alquilo $C_{0-6}$-(heterociclilo de 5-6 miembros).

En determinados ejemplos, X es $CH_2$. En determinados ejemplos, X es C(=O).

En determinados ejemplos, Y es O. En determinados ejemplos, Y es cianamido. En determinados ejemplos, Y es amido.

En determinados ejemplos, Z es $CH_2$. En determinados ejemplos, Z es NH. En determinados ejemplos, Z es O.

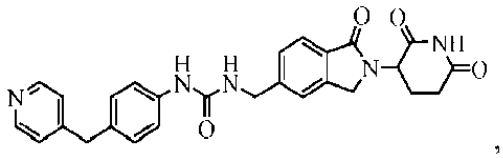
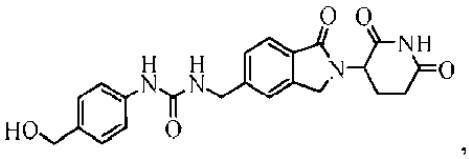
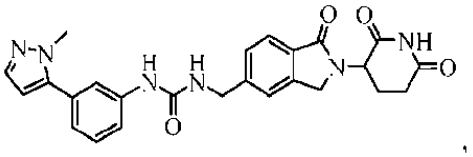
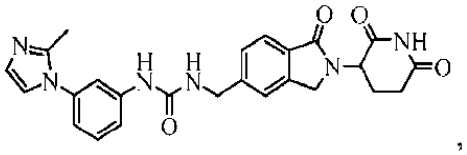
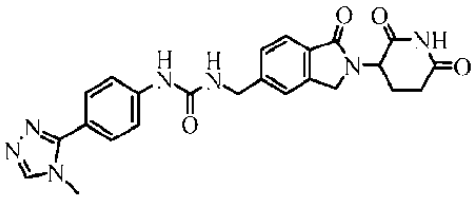
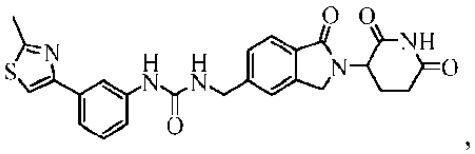
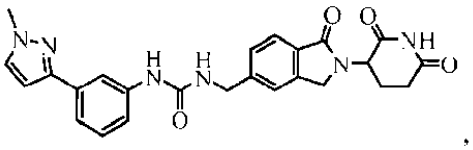
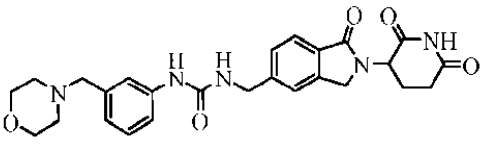
En determinados ejemplos, m es 0. En determinados ejemplos, m es 1. En determinados ejemplos, m es 2. En determinados ejemplos, m es 3.

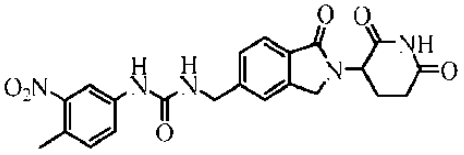
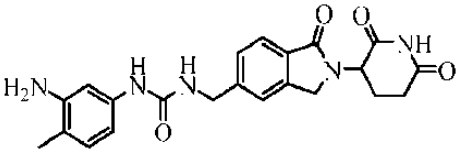
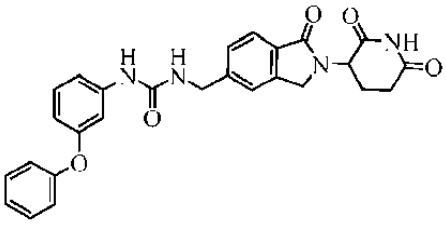
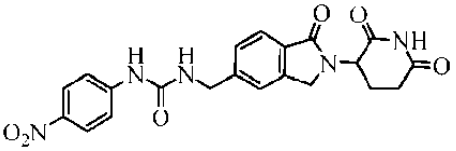
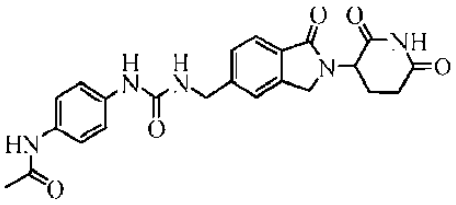
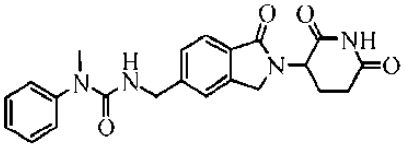
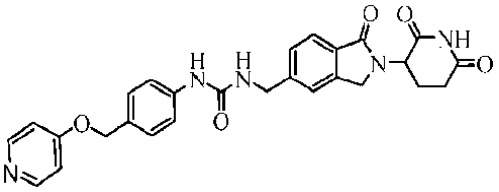
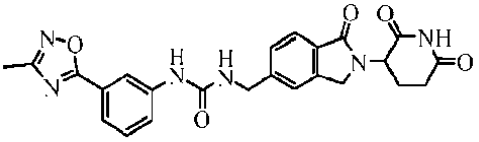
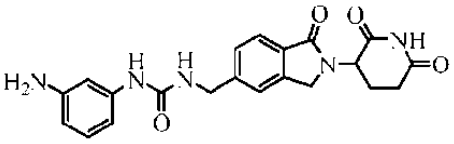
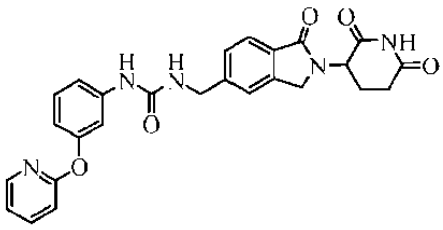
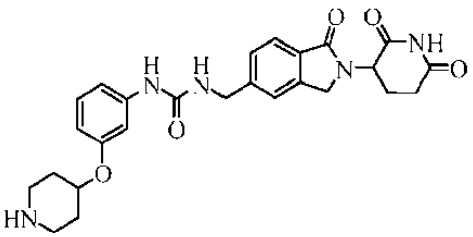
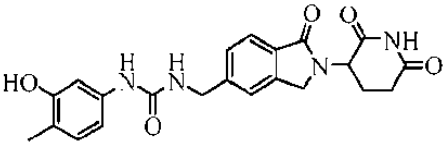
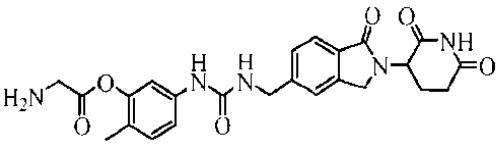
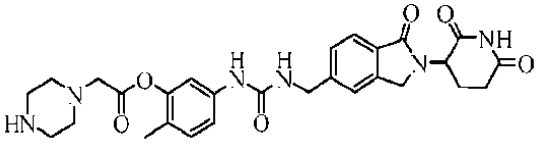
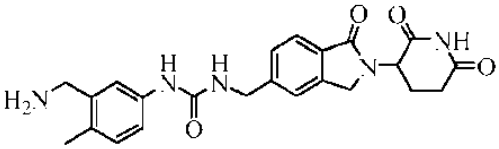
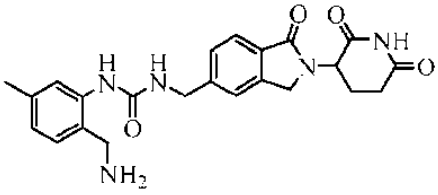
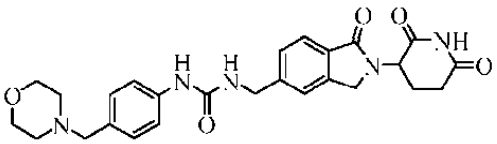
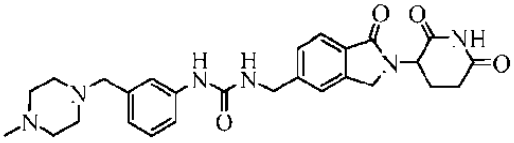
En determinados ejemplos, $R^1$ es hidrógeno. En determinados ejemplos, $R^1$ es alquilo $C_{1-6}$, sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes Q como se describe en la presente memoria. En determinados ejemplos, $R^1$ es metilo.

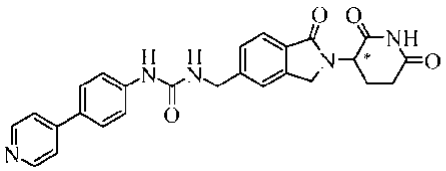
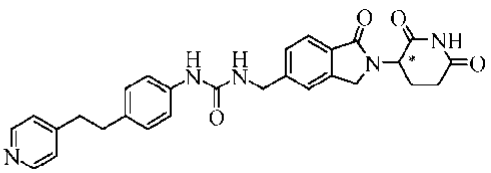
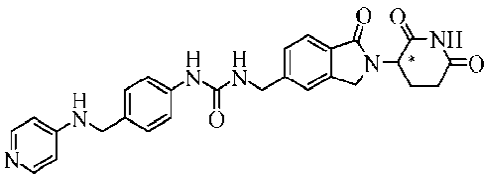
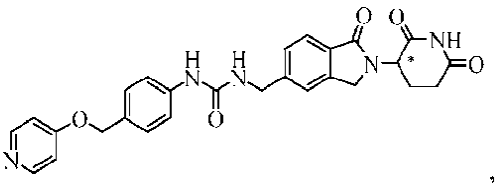
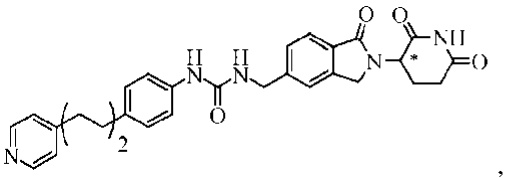
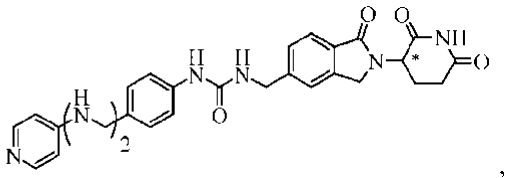
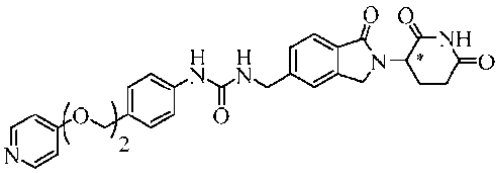
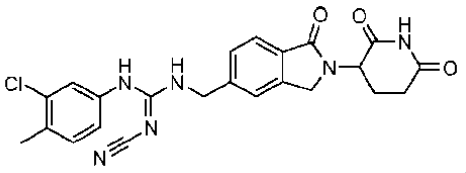
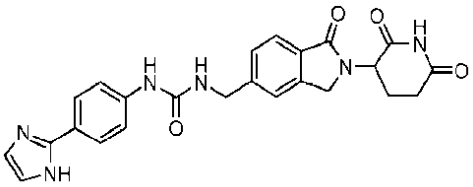
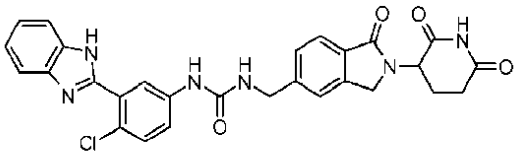
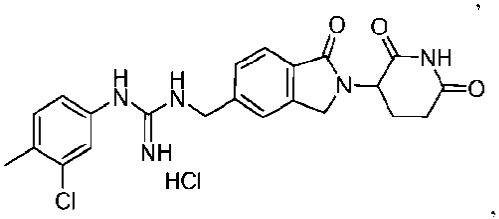
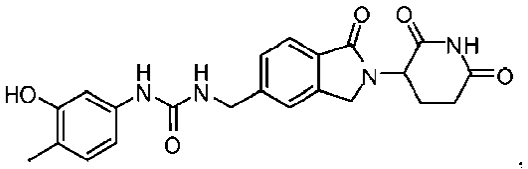
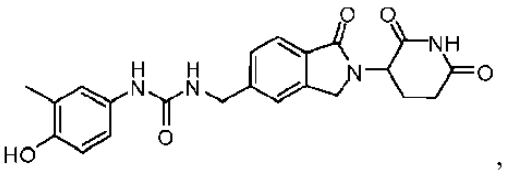
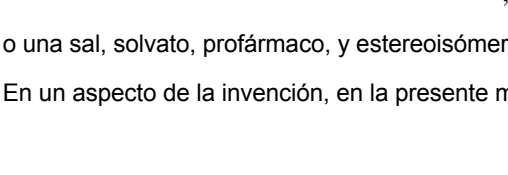
En determinados ejemplos, $R^2$ es hidrógeno. En determinados ejemplos, $R^2$ es halógeno. En determinados ejemplos, $R^2$ es nitro. En determinados ejemplos, $R^2$ es alquilo $C_{1-10}$. En determinados ejemplos, $R^2$ es alquilo $C_{0-6}$-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilo $C_{1-6}$. En determinados ejemplos, $R^2$ es alquilo $C_{0-6}$-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilo C $_{1-6}$. En determinados ejemplos, $R^2$ es alquilo $C_{0-6}$-OH. En determinados ejemplos, $R^2$ es alquilo $C_{0-4}$-$NH_2$. En determinados ejemplos, $R^2$ es -NHCO-alquilo $C_{1-6}$. En determinados ejemplos, $R^2$ es -$OR^{21}$, en el que $R^{21}$ es como se describe en la presente memoria. En determinados ejemplos, $R^2$ es o -$(CH_2$-$Y)_{0-2}$-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilo $C_{1-6}$. En determinados ejemplos, $R^2$ es hidrógeno, amino, acetamido, hidroxi, 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, feoxi, piridin-2-iloxi, piperidin-4-iloxi, 2-aminoacetoxi, ó 2-piperazin-1-ilacetoxi.

En determinados ejemplos, $R^3$ es hidrógeno. En determinados ejemplos, $R^3$ es nitro. En determinados ejemplos, $R^3$ es alquilo $C_{0-6}$-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilo $C_{1-6}$. En determinados ejemplos, $R^3$ es alquilo $C_{0-6}$-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), en el que el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilo $C_{1-6}$. En determinados ejemplos, $R^3$ es alquilo $C_{0-6}$-OH. En determinados ejemplos, $R^3$ es alquilo $C_{0-4}$-$NH_2$ En determinados ejemplos, $R^3$ es -NHCO-alquilo $C_{1-6}$. En determinados ejemplos, $R^3$ es -$OR^{21}$, en el que $R^{21}$ es como se describe en la presente memoria. En determinados ejemplos, $R^3$ es o -$(CH_2$-$Y)_{0-2}$-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en el que el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más alquilo $C_{1-6}$. En determinados ejemplos, $R^3$ es hidrógeno, amino, acetamido, hidroxi, nitro, metilo, 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, feoxi, piridin-2-iloxi, piperidin-4-iloxi, 2-aminoacetoxi, ó 2-piperazin-1-ilacetoxi.

Por ejemplo, el compuesto es:

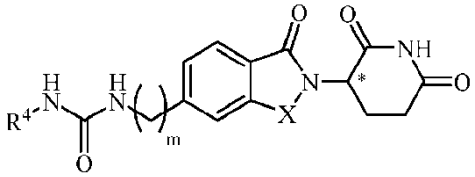

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

,

,

o una sal, solvato, profármaco, y estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En un aspecto de la invención, en la presente memoria se proporciona un compuesto de Fórmula II:



(II)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

X es C(=O) o $CH_2$;

m es un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

$R^4$ es alquilo $C_{0-4}$ -$NR^{41}R^{42}$; y

$R^{41}$, $R^{42}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$.

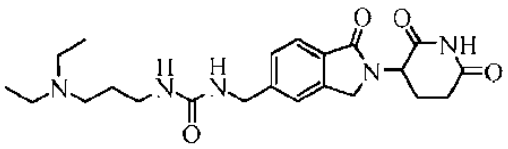
En determinadas realizaciones, X es $CH_2$. En determinadas realizaciones, X es C(=O).

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

En algunos casos, $R^4$ es cicloalquilo $C_{3-10}$, sustituido opcionalmente con uno o más alquilo ($C_{1-6}$) o alquilo $C_{0-4}$-arilo $C_{6-10}$. En otros casos, $R^4$ es heterociclilo de 5 a 6 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más alquilo ($C_{1-6}$) o alquilo $C_{0-4}$-arilo $C_{6-10}$. Según la invención, $R^4$ es alquilo $C_{0-4}$-$NR^{41}$ $R^{42}$, en el que $R^{41}$ y $R^{42}$ se describe cada uno en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, $R^4$ es 3-(*N*,*N*-dietilamino)propilo. En otros ejemplos descritos en la presente memoria, R4 es 4-acetamidofenilo, 3-(2-aminoacetoxi)-4-metilfenilo, 3-aminometil-4-metilfenilo, 2-aminometil-5-metilfenilo, 3-aminofenilo, 3-amino-4-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 3-hidroxi-4-metilfenilo, 3-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenilo, 4-metil-3-nitrofenilo, 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 4-metil-3-(2-piperazin-1-ilacetoxi)-fenilo, 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilo, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenilo, 3-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)fenilo, 3-(2-metiltiazol-4-il)fenilo, 4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, 3-(morfolinometil)fenilo, 4-(morfolinometil)fenilo, 4-nitrofenilo, fenilo, 3-(piperidin-4-iloxi)fenilo, 4-(piridin-4-il)metilfenilo, 4-((piridin-4-iloxi)metil)fenilo, 3-(piridin-2-iloxi)fenilo, 3-fenoxifenilo, 4-*terc*-butilciclohexilo, *cis*-4-*terc*-butilciclohexilo, *trans*-4-*terc*-butilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, *cis*-4-metilciclohexilo, *trans*-4-metilciclohexilo, 1-bencilpiperidin-4-ilo, 4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, piperidin-4-ilo, 4-fenilciclohexilo, *cis*-4-fenilciclohexilo, o *trans*-4-fenilciclohexilo.

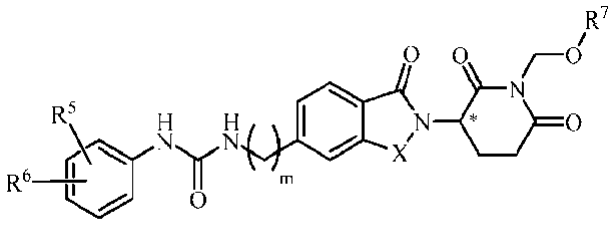
En una realización, el compuesto es:



,

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En otros ejemplos, en la presente memoria se describe un compuesto de Fórmula III:



(III)

o una sal, solvato, profármaco, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

X es C(=O) o $CH_2$;

m es un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno independientemente: hidrógeno, halo, alquilo $C_{1-6}$, oxo, -$NO_2$, alcoxi $C_{1-6}$, -Z-alquilo $C_{1-6}$, alquilo $C_{0-6}$-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), alquilo $C_{0-6}$-(heterociclilo de 5 a 6 miembros), alquilo $C_{0-6}$-OH, alquilo $C_{0-4}$-$NH_2$, -NHCO-alquilo $C_{1-6}$, -$OR^{21}$, o -$(CH_2$-$Y)_{0-2}$-(heteroarilo de 5 a 10 miembros),

en el que Z es S o $SO_2$;

en el que $R^{21}$ es como se define anteriormente;

en el que cada heteroarilo y heterociclilo anterior está sustituido opcionalmente con uno o más alquilo $C_{1-6}$; y

en el que el alquilo o alcoxi anterior puede estar sustituido opcionalmente con uno o más: halógeno; ciano; nitro; amino; alquiliden $C_{1-6}$ dioxi; alcoxi $C_{1-6}$, en sí mismo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; o alquil $C_{1-6}$ tio, en sí mismo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;

$R^7$ es -$COR^{71}$ o -$PO(OR^{72})(OR^{73})$;

$R^{71}$ es alquilo $C_{1-10}$, arilo $C_{6-10}$, o heterociclilo de 5 a 6 miembros; en el que el alquilo, arilo, heterociclilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más amino, alquil $C_{1-6}$ amino, di(alquil $C_{1-6}$)amino, o -$COOR^{74}$; y

$R^{72}$, $R^{73}$, y $R^{74}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-10}$.

En determinados ejemplos, X es $CH_2$. En determinados ejemplos, X es C(=O).

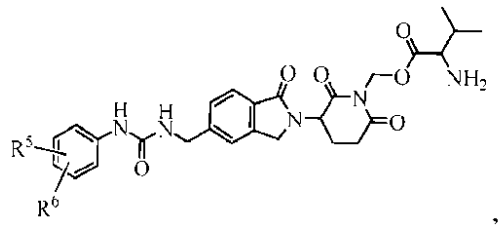
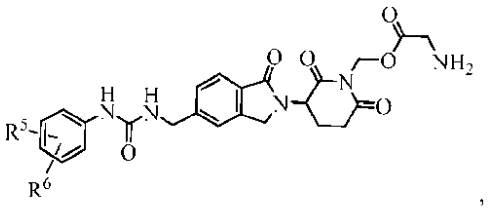
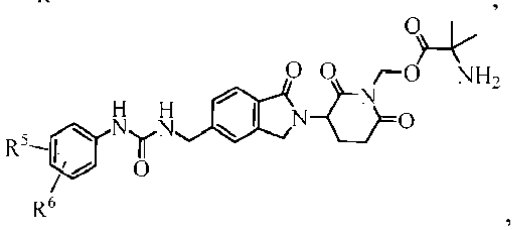
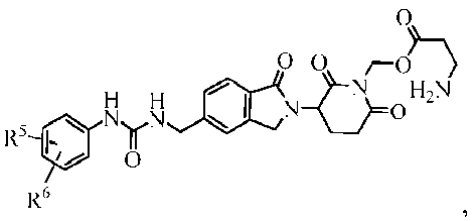
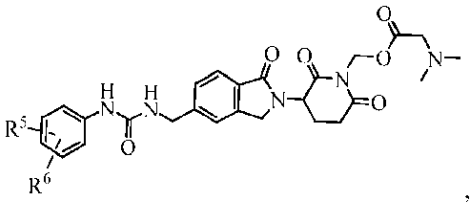
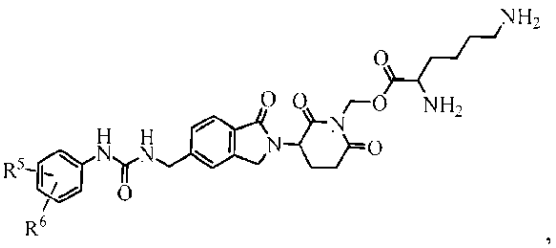
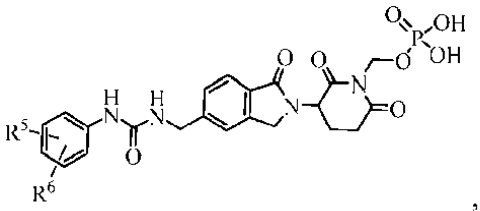
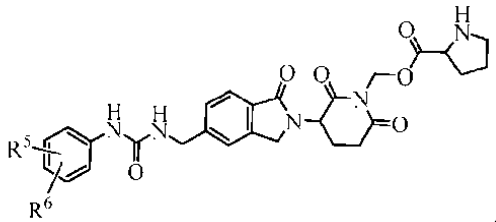
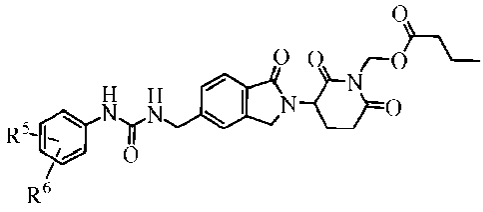
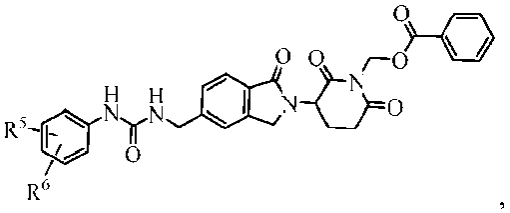
En determinados ejemplos, m es 0. En determinados ejemplos, m es 1. En determinados ejemplos, m es 2. En determinados ejemplos, m es 3.

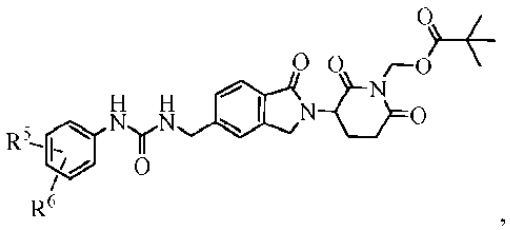
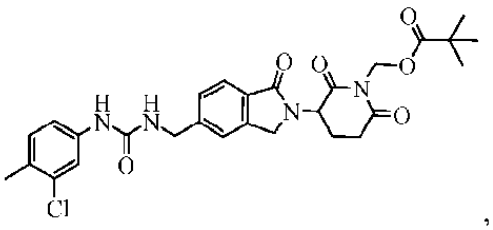
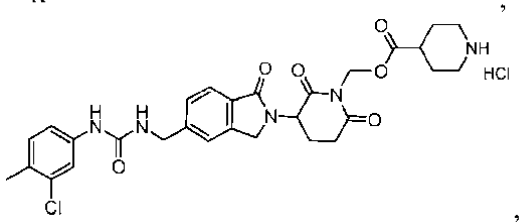
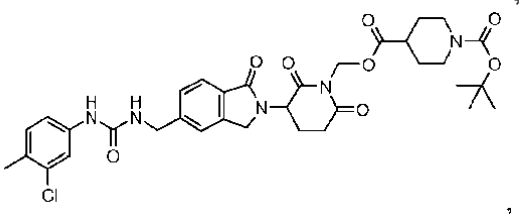
En determinados ejemplos, $R^5$ es hidrógeno. En determinados ejemplos, $R^5$ es halo. En determinados ejemplos, $R^5$ es flúor o cloro.

En determinados ejemplos, $R^6$ es hidrógeno. En determinados ejemplos, $R^6$ es halo. En determinados ejemplos, $R^6$ es flúor o cloro.

En determinados ejemplos, $R^7$ es $-COR^{41}$, en el que $R^{41}$ es como se describe en la presente memoria. En determinados ejemplos, $R^7$ es $-PO(OR^{42}))(OR^{43})$, en el que $R^{42}$ y $R^{43}$ son cada uno como se describe en la presente memoria.

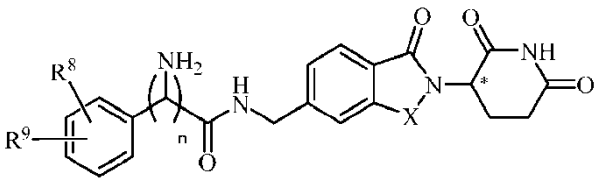
Por ejemplo, el compuesto es:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

o una sal, solvato, profármaco, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, en el que $R^5$ y $R^6$ son como se han definido anteriormente.

En otro ejemplo más, en la presente memoria se describe un compuesto de Fórmula IV:



(IV)

o una sal, solvato, profármaco, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

X es C(=O) o $CH_2$;

n es un entero de 0 ó 1;

$R^8$ es hidrógeno o halo; y

$R^9$ es hidrógeno, amino, o heteroarilo o heterociclilo de 5 a 10 miembros;

con la condición de que cuando m es 0, $R^9$ no es hidrógeno.

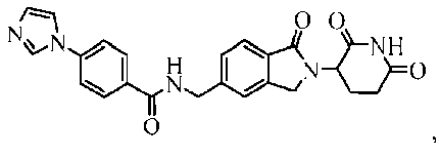
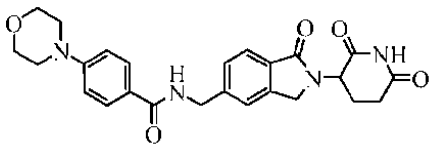
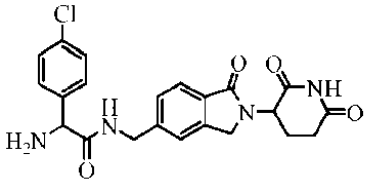
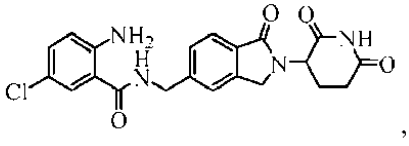
En determinados ejemplos, X es $CH_2$. En determinados ejemplos, X es C(=O).

En determinados ejemplos, n es 0. En determinados ejemplos, n es 1.

En determinados ejemplos, $R^8$ es hidrógeno. En determinados ejemplos, $R^8$ es halo. En determinados ejemplos, $R^8$ es flúor o cloro.

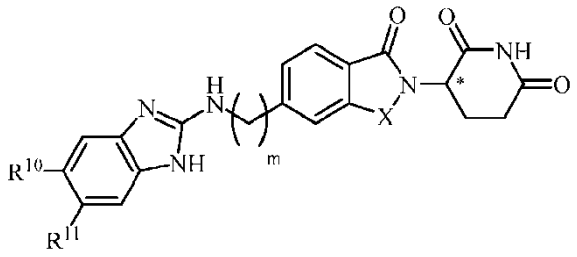
En determinados ejemplos, $R^9$ es hidrógeno. En determinados ejemplos, $R^9$ es amino. En determinados ejemplos, $R^9$ es heteroarilo de 5 a 10 miembros. En determinados ejemplos, $R^9$ es heterociclilo de 5 a 10 miembros.

Por ejemplo, el compuesto es:


,

,

,

,

o una sal, solvato, profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En otros ejemplos más, en la presente memoria se describe un compuesto de Fórmula V:



(V)

o una sal, solvato, profármaco, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

X es C(=O) o $CH_2$;

m es un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

$R^{10}$ y $R^{11}$ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo $C_{1-6}$, o aril $C_{6-10}$ oxi, en el que el alquilo y arilo están cada uno sustituido opcionalmente con uno o más halo.

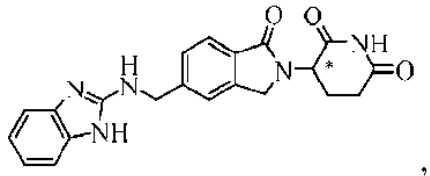
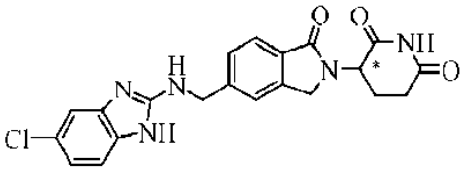
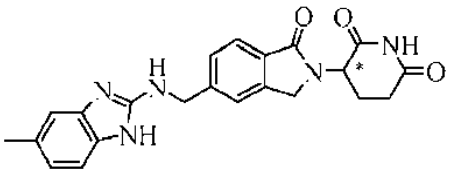
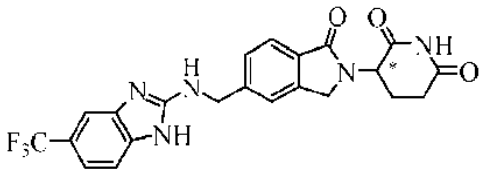
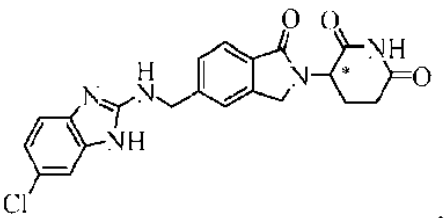
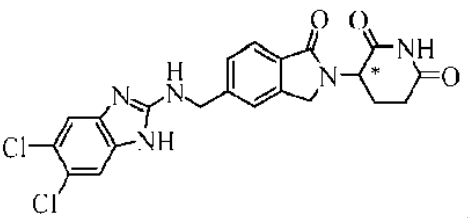
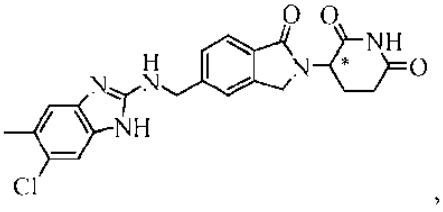
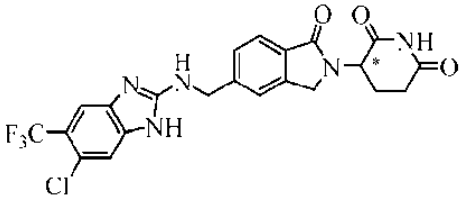
En determinados ejemplos, X es $CH_2$. En determinados ejemplos, X es C(=O).

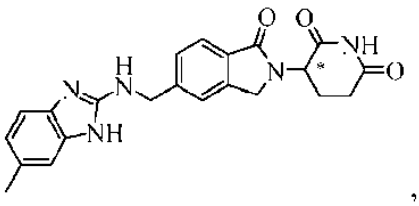
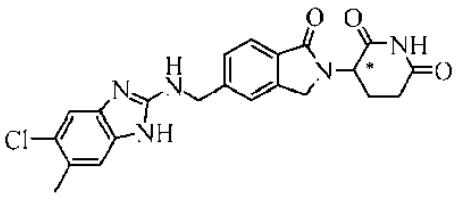
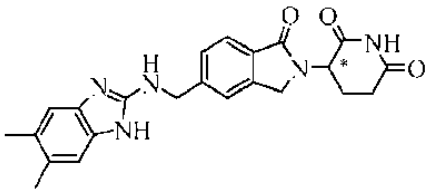
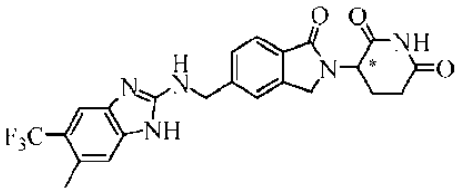
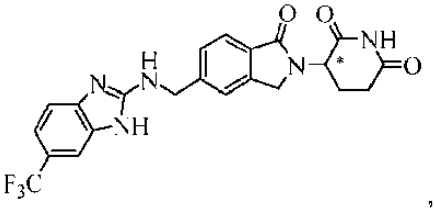
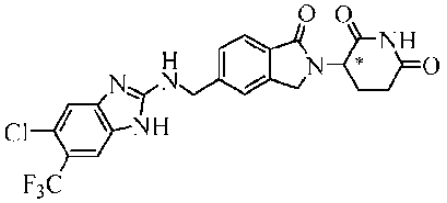
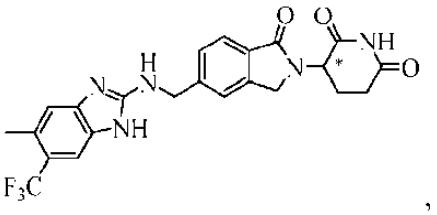
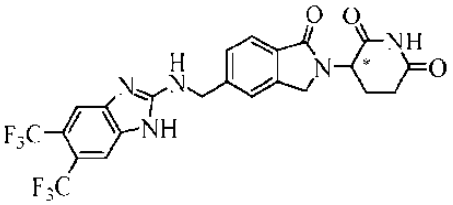
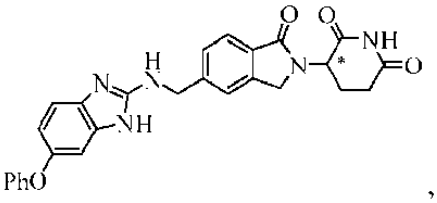
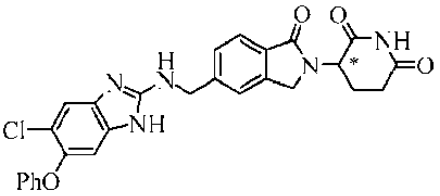
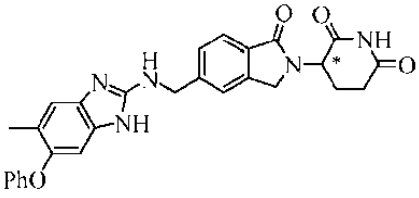
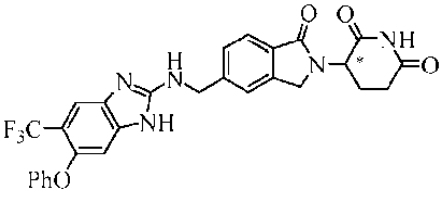
En determinados ejemplos, m es 0. En determinados ejemplos, m es 1. En determinados ejemplos, m es 2. En determinados ejemplos, m es 3.

En determinados ejemplos, $R^{10}$ es hidrógeno. En determinados ejemplos, $R^{10}$ es halo. En determinados ejemplos, $R^{10}$ es flúor o cloro. En determinados ejemplos, $R^{10}$ es alquilo $C_{1-6}$, sustituido opcionalmente con uno o más halo. En determinados ejemplos, $R^{10}$ es aril $C_{6-10}$ oxi, sustituido opcionalmente con uno o más halo.

En determinados ejemplos, $R^{11}$ es hidrógeno. En determinados ejemplos, $R^{11}$ es halo. En determinados ejemplos, $R^{11}$ es flúor o cloro. En determinados ejemplos, $R^{11}$ es alquilo $C_{1-6}$, sustituido opcionalmente con uno o más halo. En determinados ejemplos, $R^{11}$ es aril $C_{6-10}$ oxi, sustituido opcionalmente con uno o más halo.

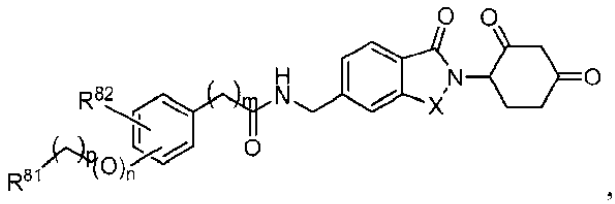
Por ejemplo, el compuesto es:


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o una sal, solvato, profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En otro ejemplo más, en la presente memoria se describe un compuesto de Fórmula VI:


,

(VI)

o una sal, solvato, profármaco, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

X es $CH_2$ o C=O

m y n son cada uno independientemente 0 ó 1;

p es 0, 1, 2 ó 3;

R $^{81}$es heterociclilo de 5 a 6 miembros, sustituido opcionalmente con alquilo $C_{1-6}$; y

$R^{82}$ es hidrógeno o halógeno.

En un ejemplo, X es $CH_2$. En otro ejemplo, X es C=O.

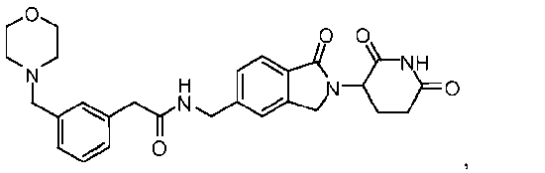
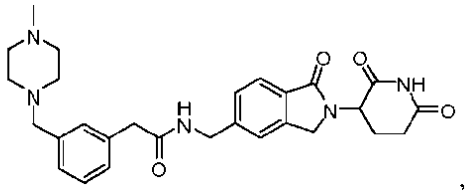
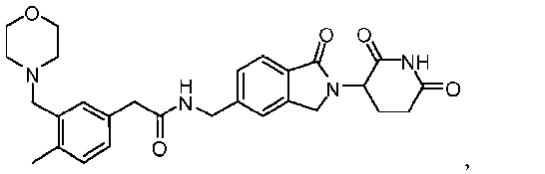
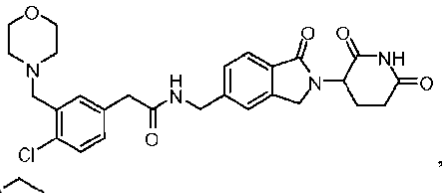
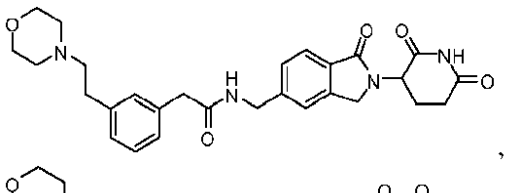
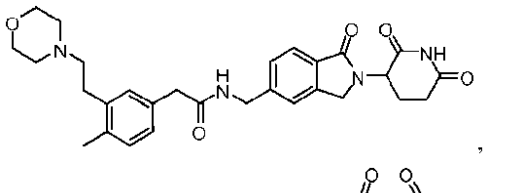
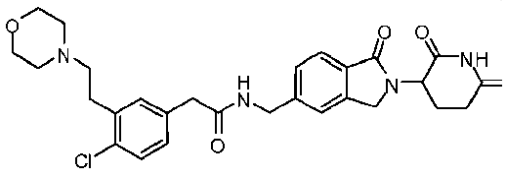
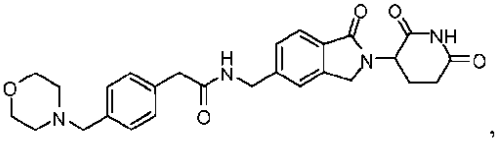
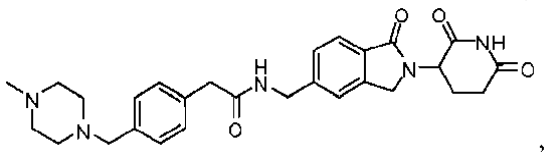
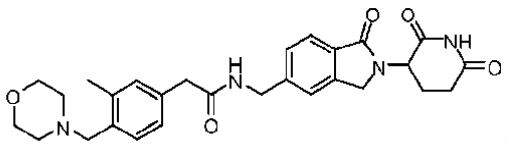
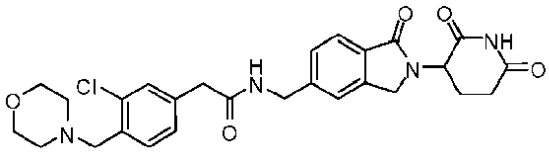
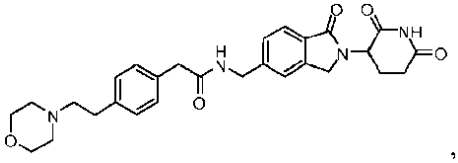
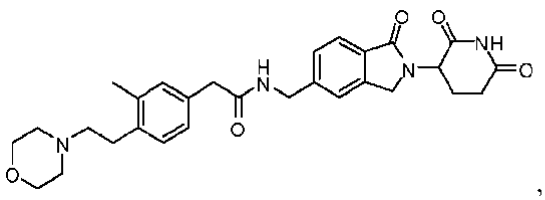
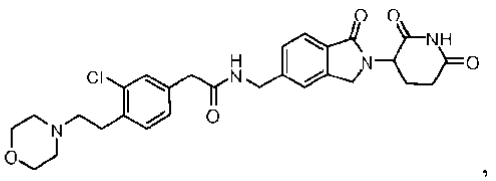
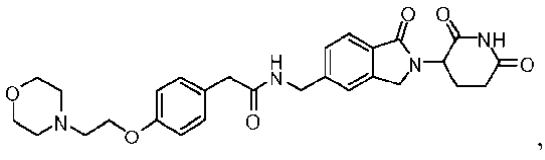
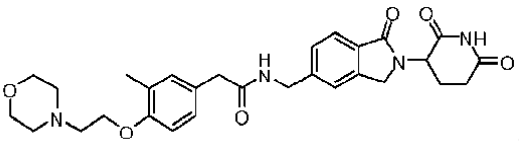
En un ejemplo, m es 0. En otro ejemplo, m es 1. En otro ejemplo, n es 0. En otro ejemplo, n es 1.

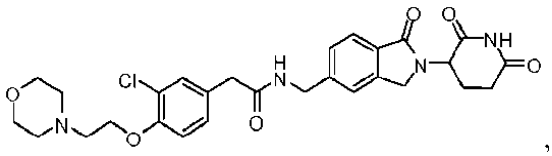
En un ejemplo, p es 0. En otro ejemplo, p es 1. En otro ejemplo, p es 2. En otro ejemplo, p es 3.

En un ejemplo, $R^{81}$ es heterociclo de 5 miembros. En otro ejemplo, el heterociclo de 5 miembros está sustituido con alquilo $C_{1-6}$. En otro ejemplo, $R^{81}$ es heterociclo de 6 miembros. En otro ejemplo, el heterociclo de 6 miembros está sustituido con alquilo $C_{1-6}$.

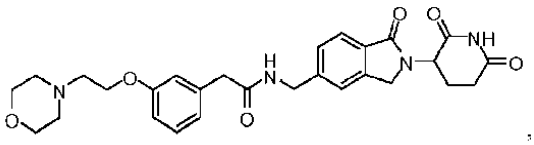
En un ejemplo, $R^{82}$ es hidrógeno. En otro ejemplo, $R^{82}$ es halógeno.

Por ejemplo, el compuesto es:

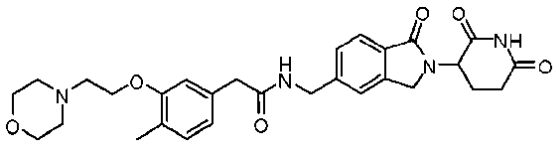

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



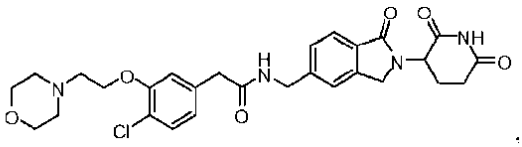
,



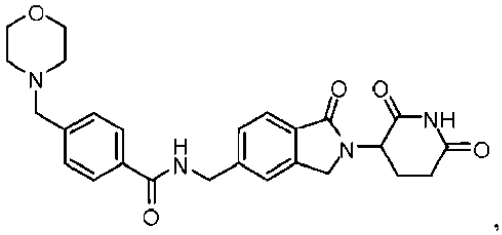
,



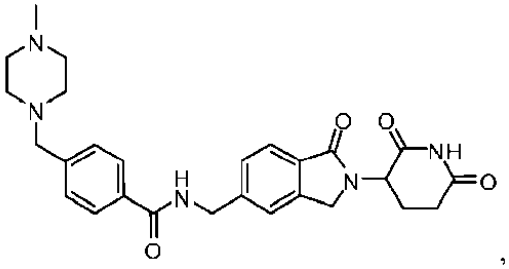
,



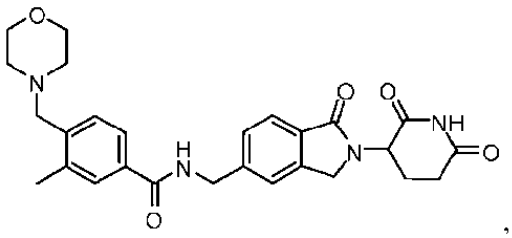
.



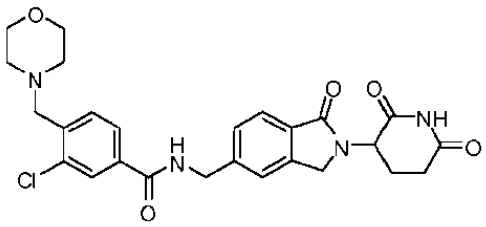
,



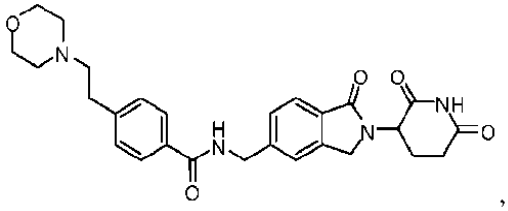
,



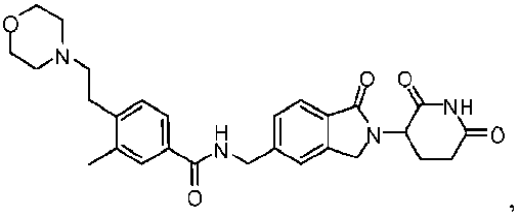
,



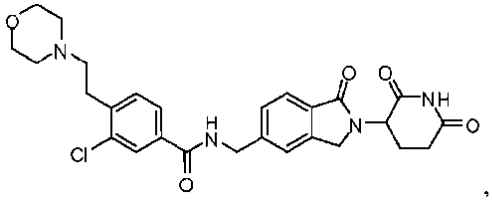
.



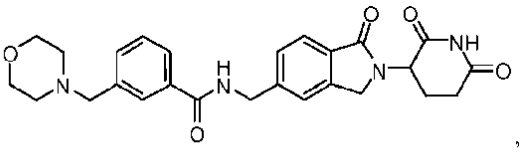
,



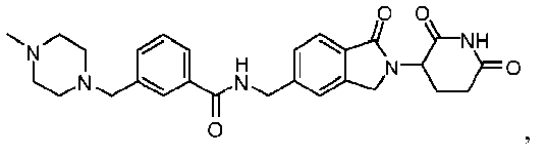
,



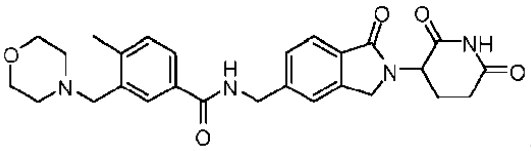
,



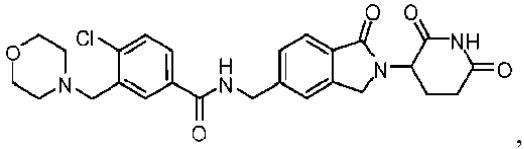
,



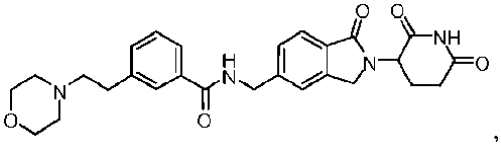
,



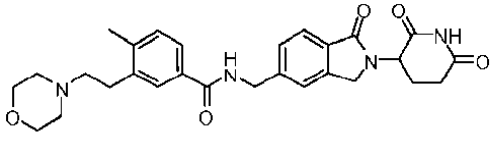
,



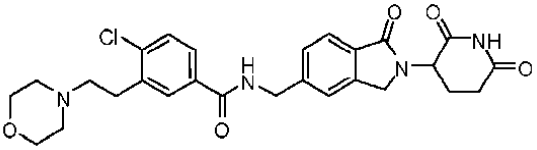
,



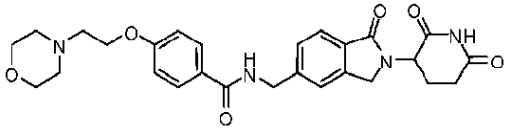
,



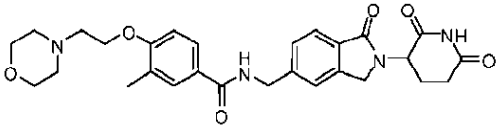
,



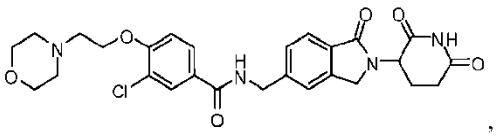
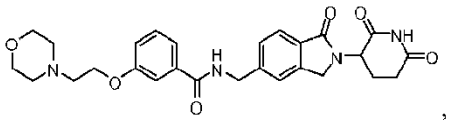
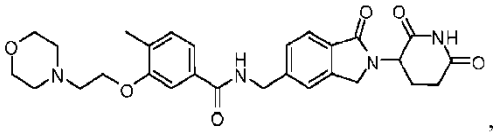
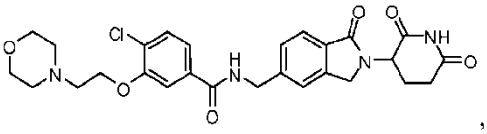
,



,

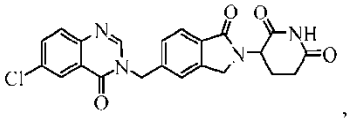
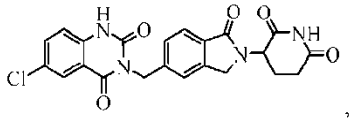
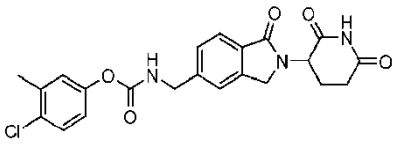
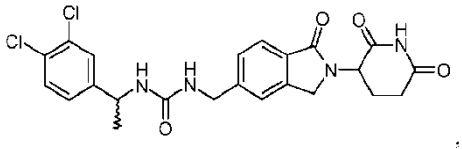
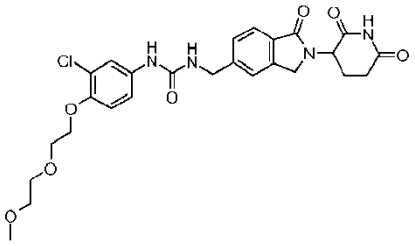
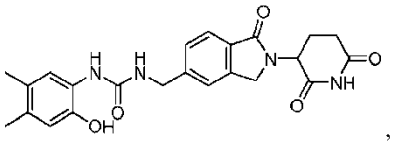


,


,

,

,

,

o una sal, solvato, profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

En otro ejemplo más, en la presente memoria se describe un compuesto de la fórmula siguiente:


,

,

,

,

,

,

o una sal, solvato, profármaco o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

Se pretende que los compuestos proporcionados en la presente memoria que engloben todos los posibles estereoisómeros, a no ser que se especifique una estereoquímica particular. Cuando el compuesto proporcionado en la presente memoria contiene un grupo alquenilo o alquenileno, el compuesto puede existir como uno o una mezcla de isómeros geométricos *cis*/*trans* (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles *via* una barrera de baja energía, el compuesto puede existir como un único tautómero o una mezcla de tautómeros. Éste puede tomar la forma de tautomerismo de protón en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima; o el denominado tautomerismo de valencia en el compuesto que contiene un resto aromático. Lo que sigue es que un único compuesto puede presentar más de un tipo de isomerismo.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser enantioméricamente puros, tal como un único enantiómero o un único diastereómero, o ser mezclas estereoisoméricas, tal como una mezcla de enantiómeros, una mezcla racémica, o una mezcla diastereomérica. 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 *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, síntesis asimétrica a partir de materiales de partida aquirales, o resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales diastereoméricas, o derivatización en aductos diastereoméricos seguido de separación.

Cuando el compuesto proporcionado en la presente memoria contiene un resto ácido o básico, también puede proporcionarse como una sal farmacéuticamente aceptable (*Véase*, Berge et al., *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stahl y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002).

Los ácidos adecuados para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1*S*)-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, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α-oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-

láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-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 sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

Las bases adecuadas para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitado a, bases inorgánicas, tal como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de cinc, o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tal como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias, y cuaternarias, incluyendo L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-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 la presente memoria también puede proporcionarse como un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto y es fácilmente convertible en el compuesto parental in vivo. Los profármacos son útiles frecuentemente porque, en algunas situaciones, su administración puede ser más fácil que la del compuesto parental. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que el compuesto parental no. El profármaco también puede tener solubilidad aumentada en composiciones farmacéuticas con respecto al compuesto parental. Un profármaco puede convertirse en el fármaco parental mediante diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase 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; Gaignault et al., *Pract. Med. Chem*. **1996**, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet*. **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. Pharmac*. **1989**, *28*, 497-507.

**4.3 Compuestos y composiciones farmacéuticas para uso en métodos de tratamiento, prevención y gestión**

En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención para uso en métodos para tratar, prevenir, y/o gestionar varias enfermedades o trastornos en el que dichos compuestos y composiciones farmacéuticas incluyen un enantiómero único, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de éste, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable de éste. Sin estar limitado por una teoría particular, en la presente memoria se proporcionan compuestos que pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de determinadas citoquinas, incluyendo, pero no limitado a, TNF-α, IL-1β, IL-12, IL-18, GM-CSF, y/o IL-6. Sin estar limitado por una teoría particular, en la presente memoria se proporcionan compuestos que pueden estimular la producción de determinadas otras citoquinas incluyendo IL-10, y también actúan como una señal coestimuladora para la activación de las células T, resultando en la producción incrementada de citoquinas tales como, pero no limitado a, IL-12 y/o IFN-γ. Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden aumentar los efectos de células NK y citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC). Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser inmunomoduladores y/o citotóxicos, y así, pueden ser útiles como agentes quimioterapéuticos. Consecuentemente, sin estar limitado por una teoría particular, algunas o todas de dichas características poseídas por los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden hacerlos útiles en el tratamiento, gestión, y/o prevención de varias enfermedades o trastornos. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria son citotóxicos.

**[**Las enfermedades o trastornos que se pueden tratar con los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, cáncer, trastornos asociados con angiogénesis, dolor incluyendo Síndrome de Dolor Regional Complejo ("CRPS"), Degeneración Macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con asbestos, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, una lesión del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, un sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (*por ejemplo*, anemia), trastornos relacionados con TNFα y otras citoquinas, y otras varias enfermedades y trastornos.

Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero no están limitados a, los descritos en las patentes U.S. nos. 6.281.230 y 5.635.517 de Muller et al., en varias publicaciones de patente U.S. de Zeldis, incluyendo Publ. Nos. 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre, 2004 (Tratamiento de Síndrome Mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero, 2004 (Tratamiento de Varios Tipos de Cáncer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo, 2004 (Tratamiento de Enfermedades Mieloproliferativas). Los ejemplos también incluyen los descritos en PCT/US04/14004, presentada el 5 de mayo, 2004.

Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no están limitados a, cánceres de la piel, tales como melanoma; nodo 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; conductos nasales; y cánceres relacionados con SIDA. Los compuestos proporcionados aquí son útiles para tratar cánceres de la sangre y la médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias aguda y crónica, por ejemplo, leucemias linfoblástica, mielógena, linfocítica, y mielocítica. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden usarse para tratar, prevenir, o gestionar tumores bien primarios o metastásicos.

Otros ejemplos de cánceres incluyen, pero no están limitados a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, multiformas de glioblastoma , glioblastoma, glioma de tronco cerebral, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C & D , carcinoma colorrectal no extirpable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda de cariotipo, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, linfoma de células B cutáneo, linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastásico (melanoma localizado, incluyendo, pero no limitado a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal , carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans , leiomiosarcoma, fibrodisplasia ossificans progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejido blando de alto riesgo extirpado, carcinoma hepatocelular no extirpable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma quiescente, mieloma indolente, cáncer de los tubos de falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de estadio IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de tiroides folicular, carcinoma de tiroides medular, y leiomioma. En determinadas realizaciones, el cáncer es metastásico. En determinadas realizaciones, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención para uso en métodos para tratar, prevenir, o gestionar varias formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son recidivantes, refractarias o resistentes, como se describe en U. S. Publ. No. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero, 2006. El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos formadores de la sangre. La leucemia incluye, pero no está limitada a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término “recidivante” se refiere a una situación donde pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de una terapia presentan un retorno de células leucémicas en la médula y una disminución en las células sanguíneas normales. El término “refractario o “resistente” se refiere a una circunstancia donde pacientes incluso después de tratamiento intensivo, presentan células leucémicas residuales en su médula.

En otra realización más, en la presente memoria se proporcionan métodos para tratar, prevenir, o gestionar varios tipos de linfomas, incluyendo linfoma no de Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, incluyendo nodos linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, pero no están limitados a, linfoma de células del manto, MCL, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio, ILL, linfoma linfocítico poco diferenciado difuso, PDL, linfoma centrocítico, linfoma de células escindidas pequeñas difuso, DSCCL, linfoma folicular, y cualquier tipo de los linfomas de células del manto que pueden observarse bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de zona del manto).

Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen pero no están limitados a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades oculares neovasculares, enfermedades coroidales neovasculares, enfermedades de la retina neovasculares, y rubeosis (neovascularización del ángulo). Los ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no están limitados a, endometriosis, enfermedad de Crohn, fallo cardiaco, fallo cardiaco avanzado, deterioro renal, endotoxemia, síndrome del choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, desgaste, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbestos, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada con malignidad, ictus, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, y síndrome de deleción 5q.

Los ejemplos de dolor incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la Publ. de patente U.S. No. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre, 2005. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero no están limitados a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza, y dolor post-operatorio.

Los ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero no están limitados 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 están limitados a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpáticamente, causalgia, atrofia de Sudeck de hueso, algoneurodistrofia, síndrome de hombro-mano, distrofia post-traumática, neuralgia del trigémino, neuralgia post herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor de la extremidad fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión en la médula espinal, dolor post-ictus central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-ictus, neuropatía luética, y otras afecciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade. Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que no es habitualmente doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que habitualmente es sólo moderadamente doloroso); dolor que es desproporcionado respecto al evento que lo incita (*por ejemplo*, años de dolor severo después de un esguince de tobillo); dolor regional que no está limitado a la distribución de un único nervio periférico; y desrregulación autonómica (*por ejemplo*, edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociado con cambios tróficos en la piel (anormalidades en el crecimiento del pelo y uñas y ulceración cutánea).

Los ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la Publ. de patente U.S. No. 2004/0091455, publicada el 13 de mayo, 2004. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidal (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentario retinal (PED), y atrofia del epitelio pigmentario retinal (RPE).

Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no están limitados a, los descritos en U.S. Publ. No. 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados con sobrecrecimientos de la epidermis, acné, y arrugas. Tal y como se usa en la presente 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 limitado a queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilaris, y queratosis en estuco. El término "queratosis actínica" también se refiere a queratosis senil, queratosis senilis, verruga senil, plana senil, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" también se refiere a verruga seborreica, verruga senil, o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los síntomas siguientes: apariencia rugosa, escamosa, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en las superficies expuestas (*por ejemplo*, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), escrecencias de queratina referidas como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, léntigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión célula-célula anormal, infiltrados inflamatorios densos y prevalencia pequeña de carcinomas de células escamosas.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero no están limitadas a, cualesquiera afecciones, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de sobrecrecimientos de la epidermis, incluyendo pero no limitado a, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsénicas, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variable (EKV), ictiosis fetal (ictiosis en arlequín), nudillos acolchados, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de cowden (síndrome de hamartoma 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 están limitados a, los descritos en U.S. Publ. No. 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión pulmonar arterial (PAH); hipertensión pulmonar arterial; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar de clases funcionales I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad de colágeno vascular, enfermedad cardiaca congénita, infección por el virus VIH, fármacos y toxinas tal

como fenfluraminas, enfermedad cardiaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración con trastorno en el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a alta altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolismo crónico, enfermedad del tejido conectivo, lupus incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis pulmonar capilar.

Los ejemplos de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no limitado a, los descritos en U.S. Publ. No. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, mesotelioma, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redondeada, masas fibróticas, y cáncer de pulmón.

Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no están limitados a, los descritos en U.S. Publ. No. 2006/0154880, publicada el 13 de julio, 2006. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tal como, pero no limitado a, *P. falcifarium, P. ovale, P. vivax, P. malariae, L. donovari, L. infantum, L. aethiopica, 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. mansonii, S. haematobium, Trypanosoma ssp., Toxoplasma ssp.,* y *O. volvulus.* Otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tal como, pero no limitado a, *Babesia bovis, Babesia canis, Banesia Gibsoni, Besnoitia darlingi, Cytauxzoon felis, Eimeria ssp., Hammondia ssp.,* y *Theileria ssp.,* también están englobados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, ancilostomiasis, estronguiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis, y dermatitis causada por esquistosomas animales.

Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no están limitados a, los descritos en U.S. Publ. No. 2006/0188475, publicada el 24 de agosto, 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no limitados a, deficiencia en adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Ig normales o elevadas, ataxia-tenlangiectasia, síndrome de linfocitos desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, deleciones de cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgénesis reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia de subclase de IgG selectiva, hipogammaglobulinemia de la infancia transitoria, síndrome de Wistcott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia combinada grave ligada a X.

Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no están limitados a, los descritos en U.S. Publ. No. 2005/0143344A1, publicada el 30 de junio, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, incluyen, pero no están limitados a, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Múltiple otros trastornos neuroinmunológicos tal como Síndrome de Tourette, delirio, o alteraciones en la consciencia que ocurren durante un corto periodo de tiempo, y trastorno amnésico, o alteraciones discretas de la memoria que ocurren en ausencia de otras alteraciones en el sistema nervioso central.

Los ejemplos de daños en el SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, los descritos en U.S. Publ. No. 2006/0122228, publicada el 8 de junio, 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, lesión/daño en el SNC y síndromes relacionados, incluyen, pero no están limitados a, daño cerebral primario, daño cerebral secundario, daño cerebral traumático, daño cerebral focal, daño axonal difuso, daño en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome post-conmoción cerebral, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia post-traumática, estado vegetativo crónico, SCI completo, SCI incompleto, SCI agudo, SCI subagudo, SCI crónico, síndrome de médula central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome de médula anterior, síndrome del cono medular, síndrome de cauda equina, choque neurogénico, choque espinal, nivel alterado de consciencia, dolor de cabeza, náusea, émesis, pérdida de memoria, mareo, diplopía, visión borrosa, labilidad emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, incapacidad de concentración, nerviosismo, alteración comportamental, déficit cognitivo, y convulsión.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no limitado a, enfermedades virales, genéticas, alérgicas, y autoinmunes. Los ejemplos específicos incluyen, pero no limitado a, VIH, hepatitis, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, daño por reperfusión post isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto frente a huésped, rechazo de injertos, enfermedad auto-inmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma, o daño alveolar hiperóxico.

Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero no están limitados a, los descritos en U.S. Publ. No. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo, 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo restenosis después de intervención vascular tal como angioplastia, colocación de stent, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular están contempladas por la descripción, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tal como, pero no

limitado a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea carótida (PTA), injerto de baipás coronario, angioplastia con implante de stent, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o popliteal, e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados. La gráfica siguiente proporciona un listado de las arterias sistémicas principales que pueden necesitar tratamiento, todas las cuales están contempladas por la descripción:

| Arteria | Área Corporal Suministrada |
|---|---|
| Axilar | Hombro y axila |
| Braquial | Parte superior del brazo |
| Braquiocefálico | Cabeza, cuello, y brazo |
| Celíaco | Se divide en arterias gástrica izquierda, esplénica, y hepática |
| Carótida común | Cuello |
| Ilíaca común | Se divide en 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, músculos de las nalgas, útero y vagina |
| Gástrica izquierda | Esófago y estómago |
| Sacra media | Sacro |
| Ovario | Ovarios |
| Arco palmar | Mano |
| Peroneo | Pantorrilla |

| Arteria | Área Corporal Suministrada |
|---|---|
| Poplíteo | 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 transverso |
| Testicular | Testículos |
| Cubital | Antebrazo |

Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, los descritos en U.S. Publ. No. 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, ronquido, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de las piernas inquietas, terrores de sueño, sonambulismo, y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas, incluyen, pero no están limitadas a, Síndrome de Dolor Regional Complejo, dolor de espalda crónico, dolor músculo-esquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tal como Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, Enfermedad de Huntington, bradiquinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; andar parkinsoniano; congelación del movimiento; depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de sinucleína; atrofias de múltiples sistemas; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelar; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de neuronas motoras con características parkinsonianas; demencia con cuerpos de Lewy; trastornos de patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; alteración cognitiva leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelar SCA-3; parkinsonismo con distonía ligado a X; enfermedad de priones; trastornos hipercinéticos; corea; balismo; temblores de distonía; Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS); trauma en el SNC y mioclono.

Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitadas a, los descritos en U.S. Publ. No. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes, y cualesquiera otros trastornos relacionados con la diferenciación de células CD34+.

Los ejemplos de trastornos relacionados con TNFα y otras citoquinas incluyen, pero no están limitados a, los descritos en WO 98/03502 y WO 98/54170. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a: endotoxemia o síndrome del choque tóxico; caquexia; síndrome de distrés respiratorio del adulto; enfermedades de resorción ósea tal como artritis; hipercalcemia; Reacción de Injerto frente a Huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; daño por reperfusión; infarto de miocardio; ictus; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tal como artritis reumatoide, espondilits reumatoide, osteoartritis, y otras afecciones artríticas, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad de injerto frente a huésped, desgaste, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en SIDA; trastornos relacionado con AMPc tal como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, daño por reperfusión post isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, fallo cardiaco congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas,

asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación, y daño alveolar hiperóxico; infecciones virales, tal como las causadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En determinadas realizaciones, el uso de compuestos proporcionados en la presente memoria en varias aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, particularmente adyuvantes de vacunas anticáncer, como se describe en U.S. Publ. No. 2007/0048327, publicada el 1 de marzo, 2007, también está englobado. Este aspecto de la descripción también se refiere a los usos de compuestos proporcionados en combinación con vacunas para tratar o prevenir cáncer o enfermedades infecciosas, y otros varios usos de compuestos inmunomoduladores tal como reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

Dependiendo de la afección, trastorno, o enfermedad que se va a tratar y la condición del sujeto, un compuesto proporcionado en la presente memoria puede administrarse por las rutas de administración oral, parenteral (*por ejemplo*, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracistemal, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, y/o tópica (por ejemplo, transdérmica o local), y puede formularse solo o junto en una unidad de dosificación adecuada con un vehículo, portador, diluyente, excipiente, farmacéuticamente aceptable o una mezcla de éstos, apropiado para cada ruta de administración.

La dosis puede estar en la forma de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis que se administran a intervalos apropiados a lo largo del día. La dosis o subdosis pueden administrarse en la forma de unidades de dosificación que contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, o de 0,5 aproximadamente a aproximadamente 100 mg de ingrediente o ingredientes activos por unidad de dosificación, y si la afección del paciente lo requiere, la dosis puede, como alternativa, administrarse como una infusión continua.

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

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en la forma de comprimidos que contienen 1,0 a 1.000 mg del ingrediente activo, en particular 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 1.000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Las composiciones pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, incluyendo una, dos, tres veces, y cuatro veces al día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped sometido a terapia.

**4.4. Segundos agentes activos**

Los compuestos proporcionados en la presente memoria también pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento, prevención, y/o gestión de varias enfermedades o trastornos para los que son útiles los compuestos proporcionados en la presente memoria. Se cree que determinadas combinaciones pueden funcionar de forma sinérgica en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un único enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de éste, o una sal, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste, también puede funcionar para aliviar los efectos adversos asociados con determinados segundos agentes activos, y viceversa.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “en combinación” incluye el uso de más de un agente terapéutico. Sin embargo, el uso del término “en combinación” no restringe el orden o ruta en que se administran los agentes terapéuticos a un sujeto con una afección, trastorno, o trastorno. Un primer agente terapéutico (*por ejemplo*, un agente terapéutico tal como un compuesto proporcionado en la presente memoria) puede administrarse antes de (*por ejemplo*, 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 hr, 2 hrs, 4 hrs, 6 hrs, 12 hrs, 24 hrs, 48 hrs, 72 hrs, 96 hrs, 1 sem, 2 sem, 3 sem, 4 sem, 5 sem, 6 sem, 8 sem, ó 12 sem antes), simultáneamente con, o posteriormente a *(por ejemplo,* 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 hr, 2 hrs, 4 hrs, 6 hrs, 12 hrs, 24 hrs, 48 hrs, 72 hrs, 96 hrs, 1 sem, 2 sem, 3 sem, 4

sem, 5 sem, 6 sem, 8 sem, ó 12 sem 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 agente activo en sí mismo (*por ejemplo,* si puede administrarse oralmente sin descomponerse antes de entrar en la corriente sanguínea) y la enfermedad que se está tratando. En determinadas realizaciones, la ruta de administración para los compuestos proporcionados en la presente memoria es oral. En determinadas realizaciones, las rutas de administración para los segundos agentes o ingredientes activos proporcionados en la presente memoria son las descritas en *Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56ª ed., 2002).

En una realización, el segundo agente activo se administra intravenosamente o subcutáneamente y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 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 usado, el tipo de enfermedad que se está tratando o gestionando, la gravedad y estadio de la enfermedad, y la o las cantidades de compuestos proporcionadas en la presente memoria y cualesquiera agentes activos opcionales adicionales administrados concurrentemente al paciente.

En la presente memoria también se describe un método para reducir, tratar y/o prevenir los efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional incluyendo, pero no limitado a, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos proporcionados en la presente memoria y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes de, durante, o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

Cuando un compuesto proporcionado en la presente memoria se usa simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos, puede utilizarse, pero no se requiere, una composición farmacéutica que contenga dichos otros agentes además del compuesto proporcionado en la presente memoria. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria incluyen aquellas que también contienen uno o más otros agentes terapéuticos, además de un compuesto proporcionado en la presente memoria.

Uno o más segundos ingredientes o agentes activos pueden usarse en los métodos y las composiciones proporcionados en la presente memoria. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (*por ejemplo,* proteínas) o moléculas pequeñas (*por ejemplo*, moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas, u orgánicas).

Los ejemplos de agentes activos que son moléculas grandes incluyen, pero no están limitados a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tal como, por ejemplo, SGN-40, Herceptina, rituximab); inhibidores de histona desacetilasa (tal como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (tal como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de la quinasa del receptor del factor de crecimiento semejante a insulina 1; inhibidores de la quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (tal como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulina; inhibidores de la aciltransferasa del ácido lisofosfatídico; inhibidores de la quinasa IkB; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tal como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos frente a HER-2 (tal como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptina®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos frente a VEGFR (tal como, por ejemplo, bevacizumab (Avastina™)); inhibidores de VEGFR (tal como, por ejemplo, inhibidores de la quinasa específica flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tal como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tal como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tal como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF-α. Los ejemplos de agentes activos que son moléculas pequeñas incluyen, pero no están limitados a, agentes anticáncer y antibióticos que son moléculas pequeñas (*por ejemplo*, claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos que pueden combinarse con compuestos proporcionados en la presente memoria varían dependiendo de la indicación específica que se va a tratar, prevenir o gestionar.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o gestión del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no están limitados a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; hidrocloruro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloruro de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidrocloruro de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; hidrocloruro de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloruro de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidrocloruro de epirubicina; erbulozol; hidrocloruro de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sodio; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina;

fosquidona; fostriecina sodio; gemcitabina; hidrocloruro de gemcitabina; hidroxiurea; hidrocloruro de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecán; hidrocloruro de irinotecán; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloruro de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; hidrocloruro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloruro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; hidrocloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sodio; porfiromicina; prednimustina; hidrocloruro de procarbazina; puromicina; hidrocloruro de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidrocloruro de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sodio; esparsomicina; hidrocloruro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sodio; taxotere; tegafur; hidrocloruro de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloruro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreótida; 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; e hidrocloruro de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no están limitados a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética anti-dorsal; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitanio; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetrorelix; clorlnas; 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; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; episterido; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloruro de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento semejante a insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguana; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; lamellarin-N triacetato; lanreótida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; 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; lutecio texafrina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de micobacteria sk; mopidamol; agente mostaza anticáncer; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacteria; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreótido; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sodio; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; perilil alcohol; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrocloruro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfimer sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador de inmunidad basada en proteína A; inhibidor de

proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgales; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de fosforilasa del nucleósido de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado hemoglobina polioxietileno piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la farnesil proteína transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; 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 con sentido; inhibidores de la transducción de la señal; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; eswainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sodio; tegafur; telurapirilum; inhibidores de telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreótido; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalámero.

Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero no están limitados a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en células de mieloma múltiple (tal como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilp, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa (*por ejemplo*, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac, y etopósido.

De forma similar, los ejemplos de segundos agentes específicos según las indicaciones que se van a tratar, prevenir, o gestionar pueden encontrarse en las referencias siguientes: U.S. Pat. Nos. 6.281.230 y 5.635.517; U.S. Solic. Nos. 10/411.649, 10/483.213, 10/411.656, 10/693.794, 10/699.154, y 10/981.189; y U.S. Prov. Solic. Nos. 60/554.923, 60/565.172, 60/626.975, 60/630.599, 60/631.870, y 60/533.862.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de dolor incluyen, pero no están limitados a, terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir el dolor tal como antidepresivos, anticonvulsionantes, antihipertensores, ansiolíticos, bloqueantes del canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, anti-inflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, quetamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otros terapéuticos encontrados, por ejemplo, en el *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, acetato de ácido salicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, quetamina, gabapentina (Neurontina®), fenitoína (Dilantina®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, quetanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), nefazodona (Serzona®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrina®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, quetamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitadas a, un esteroide, un sensibilizador de la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del 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 antiangiogénesis, o una combinación de éstos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidin-bis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase U.S. Patente No. 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (U.S. Patentes Nos. 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 glicitina, biocanina A, formononetina (U.S. Patente No. 6.001.368), triamcinolona acetomida, dexametasona (U.S. Patente No. 5.770.589), talidomida, glutatión (U.S. Patente No. 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante de RETISERT (Bausch & Lomb).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de enfermedades de la piel incluyen, pero no están limitados a, queratolíticos, retinoides, α-hidroxi ácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides, y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tal como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast, e Isolagen.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardiacos, bloqueantes del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes que disminuyen los lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros terapéuticos que se sabe que reducen la presión arterial pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, warfarina (Coumadina®), un diurético, un glicósido cardiaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (*por ejemplo*, prostaglandina 12 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulina®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra®).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no están limitados a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de enfermedades parasitarias incluyen, pero no están limitados a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanil, atovacuona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, amfotericina B, compuestos de antimonio pentavalentes (*por ejemplo,* estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprim, y sulfametoxazol.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no están limitados a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tal como, pero no limitado a, ampicilina, claritromicina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, kanamicina, y eritromicina; antivirales tal como, pero no limitado a, amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos tal como, pero no limitado a, levamisol e isoprinosina; biológicos tal como, pero no limitado a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleuquinas, e interferones; hormonas tal como, pero no limitado a, tímica; y otros agentes inmunológicos tal como, pero no limitado a, estimuladores de células B (*por ejemplo*, BAFF/BlyS), citoquinas (por ejemplo, IL-2, IL-4, e IL-5), factores de crecimiento (*por ejemplo,* TGF-α), anticuerpos (*por ejemplo,* anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen restos CpG no metilados, y vacunas (*por ejemplo*, vacunas peptídicas virales y tumorales).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de trastornos del SNC incluyen, pero no están limitados a: un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero no limitado a, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidrocloruro de amantadina, hidrocloruro de selegiina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazid, clorgilina, fenelzina e isocarboxazid; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero no limitado a, saliclato 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, diacetil monoxim, endrofonio, piridostigmina, y demecario; un agente anti-inflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno sodio, diclofenac sodio, diclofenac potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina Inmune Rho-D, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, quetorolac, diclofenac, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina,

clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxizina, acetilleucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón, y una mezcla de éstos.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensores, anticonvulsionantes, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión/daño en el SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a: esteroides (*por ejemplo,* glucocorticoides, tal como, pero no limitado a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente anti-inflamatorio, incluyendo, pero no limitado a, naproxeno sodio, diclofenac sodio, diclofenac potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina Inmune RHo-D, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamat sodio, tolmetina, quetorolac, diclofenac, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de AMPc incluyendo, pero no limitado a, db-AMPc; un agente que comprende un fármaco metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de éstos; y un agente diurético tal como, pero no limitado a, manitol, furosemida, glicerol, y urea.

Los ejemplos de segundo agente activo que puede usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente bloqueante del canal de sodio, un inhibidor selectivo del mediador inflamatorio, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales usados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, Neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidrocloruro de amantadina, hidrocloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazid, tolcapona, entacapona, saliclato 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, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sodio, diclofenac sodio, diclofenac potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, quetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina Inmune RHo-D, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, quetorolac, diclofenac, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón, y una mezcla de éstos.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o gestión de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a: interleuquinas, tal como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") y IL-2 de virus de viruela de canario), IL-10, IL-12, e IL-18; interferones, tal 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™ (NIPRISAN™ ; *véase* la Patente de los Estados Unidos No. 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos tal como clotrimazol y derivados triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o un sustituto de sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

Las dosificaciones proporcionadas dependerán de la absorción, inactivación y tasas de excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos para los expertos en la técnica. Debe apreciarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto particular, los regímenes y esquemas de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

La relación de peso de un compuesto proporcionado en la presente memoria respecto al segundo ingrediente activo depende de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis efectiva de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto proporcionado en la presente memoria se combina con un agonista de PPAR la relación en peso del compuesto proporcionado en la presente memoria respecto al agonista de PPAR variará generalmente de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000 o aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto proporcionado en la presente memoria y otros ingredientes activos también estarán generalmente en el intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

**4.5 Terapia cíclica**

En determinadas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos proporcionados en la presente memoria se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguido de un descanso durante un periodo de tiempo, y repetición de esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de la resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra diariamente en una única dosis o dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un periodo de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La descripción permite además incrementar la frecuencia, número, y duración de los ciclos de dosificación. En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra durante más ciclos de los que son típicos cuando se administra solo. En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra durante un número mayor de ciclos de lo que causaría típicamente toxicidad limitante de la dosis en un paciente al que no se está administrando también un segundo ingrediente activo.

En una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra diariamente y continuamente durante tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por día, seguido de un descanso 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 un descanso.

En una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria y un segundo ingrediente activo se administran oralmente, ocurriendo la administración del compuesto proporcionado en la presente memoria 30 a 60 minutos antes del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra realización, la combinación de un compuesto proporcionado en la presente memoria y un segundo ingrediente activo se administra por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo. En determinadas realizaciones, el número de ciclos durante los cuales el tratamiento de combinación se administra a un paciente es de aproximadamente uno a aproximadamente 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**

Pueden usarse composiciones farmacéuticas en la preparación de formas de dosificación individuales de una única unidad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria pueden comprender además uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Los ejemplos de segundos ingredientes activos opcionales, o adicionales, se describen en la Sección 4.4, anteriormente.

Las formas de dosificación unitarias proporcionadas en la presente memoria son adecuadas para administración oral, mucosal (*por ejemplo,* nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (*por ejemplo,* subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular, o intraarterial), tópica (*por ejemplo,* gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no están limitadas a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tal como cápsulas de gelatina blanda elástica; sobres; tabletas; comprimidos para chupar; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (*por ejemplo,* pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (*por ejemplo,* suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite), disoluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (*por ejemplo,* sólidos cristalinos o amorfos) que pueden

reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma, y tipo de formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Éstas y otras maneras en las que las formas de dosificación específicas englobadas por esta descripción variarán de una a otra serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. *Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18a. ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son muy conocidos para los expertos en la técnica de farmacia, y los ejemplos no limitativos de excipientes adecuados se proporcionan en la presente memoria. Si un excipiente particular es adecuado para incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores muy conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitado a, la manera en la que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no idóneos para uso en formas de dosificación parenterales. 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 puede acelerarse por algunos excipientes tal como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. Consecuentemente, esta descripción engloba composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si algo de, lactosa otros mono o disacáridos. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sin lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si algo, es insuficiente para incrementar sustancialmente la tasa de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones sin lactosa proporcionadas en la presente memoria pueden comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y se listan, por ejemplo, en la *Farmacopea de EEUU* (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones sin lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, las formas de dosificación sin lactosa proporcionadas en la presente memoria comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado, y estearato de magnesio.

Esta descripción además engloba 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%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida útil o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. *Véase, por ejemplo,* Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, p. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran significancia ya que el contenido de agua y/o humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manejo, envasado, almacenamiento, transporte, y uso de formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras proporcionadas en la presente memoria pueden prepararse usando ingredientes anhidros o con bajo contenido en agua y condiciones de bajo contenido en agua o baja humedad. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y 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 contenido en agua y/o humedad durante la fabricación, envasado, y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. En determinadas realizaciones, las composiciones anhidras se envasan usando materiales que se sabe que previenen la exposición a agua de manera que pueden incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envase adecuado incluyen, pero no están limitados a, aluminios, plásticos, contenedores de dosis unitaria (*por ejemplo,* viales), envases blíster, y láminas en tiras sellados herméticamente.

La descripción engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, que se refieren en la presente memoria como "estabilizantes", incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones de sal. Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden ser diferentes dependiendo de factores tales como, pero no limitado a, la ruta por la que se va a administrar a pacientes. En determinadas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. En

determinadas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria 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, ó 500 mg.

En determinadas realizaciones, las formas de dosificación comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1.000 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 usado, del tipo de enfermedades que se están tratando o gestionando, y la o las cantidades de un compuesto proporcionado en la presente memoria y cualesquiera agentes activos opcionales adicionales administrados simultáneamente al paciente.

**4.6.1 Formas de dosificación orales**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tal como, pero no están limitados a, comprimidos (*por ejemplo,* comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (*por ejemplo,* jarabes con sabor). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse por métodos de farmacia muy conocidos para los expertos en la técnica. *Véase,* generalmente, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En determinadas realizaciones, las formas de dosificación orales proporcionadas en la presente memoria se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales líquidas o en aerosol incluyen, pero no están limitados a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales sólidas (*por ejemplo,* polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero no están limitados a, almidones, azúcares, celulosa micro-cristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas estándar acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después se da forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

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

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación orales proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, aglutinantes, rellenos, disgregantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tal como arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, goma de tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (*por ejemplo,* etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio), polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pre-gelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, (*por ejemplo,* Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de éstos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no están limitadas a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de éstos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio vendido como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o con bajo contenido en agua adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Almidón 1500 LM.

Los ejemplos de rellenos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, talco, carbonato de calcio (*por ejemplo*, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de éstos. En determinadas realizaciones, el aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria está presente en de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los disgregantes se usan en las composiciones proporcionadas en la presente memoria para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras aquellos que contienen demasiado poco disgregante pueden no disgregarse a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Así, una cantidad

suficiente de disgregante que no es demasiado alta ni demasiado baja para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos debe usarse para formar formas de dosificación orales sólidas proporcionadas en la presente memoria. La cantidad de disgregante usada varía sobre la base del tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria 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.

Los disgregantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no están limitadas a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pre-gelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de éstos.

Los lubricantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no están limitadas a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilen glicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, 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 cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de éstos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, 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 pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de éstos. Si se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

Una forma de dosificación sólida oral proporcionada en la presente memoria comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra, y gelatina.

**4.6.2 Formas de dosificación de liberación controlada**

Los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son muy conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, los descritos en U.S. Patentes Nos. :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, 5.354.556, y 5.733.566. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos con múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de éstos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variadas. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas para los expertos en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para uso con los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria. La descripción engloba así formas de dosificación unitarias únicas adecuadas para administración oral tal como, pero no limitado a, comprimidos, cápsulas, perlas de gel, y comprimidos oblongos que se adaptan para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármaco sobre la conseguida por sus equivalentes no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un mínimo de sustancia farmacéutica para curar o controlar la afección en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida, y el cumplimiento mejorado por parte del paciente. De manera adicional, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el momento de inicio de la acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto puede afectar la aparición de efectos secundarios (*por ejemplo,* adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que inmediatamente produce el efecto terapéutico deseado, y libera de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel de fármaco constante en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se está metabolizando y excretando del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular por varias condiciones incluyendo, pero no limitado a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

**4.6.3 Formas de dosificación parenterales**

Las formas de dosificación parenterales pueden administrarse a pacientes por varias rutas incluyendo, pero no limitado a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular, e intraarterial. Como su

administración sobrepasa típicamente las defensas naturales de los pacientes frente a contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferiblemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen, pero no están limitados a, disoluciones 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 pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenterales proporcionadas en la presente memoria son muy conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitado a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles en agua tal como, pero no limitado a, etil alcohol, polietilen glicol, y polipropilen glicol; y vehículos no acuosos tal como, pero no limitado 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 incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente memoria también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenterales proporcionadas en la presente memoria. Por ejemplo, puede usarse ciclodextrina y sus derivados para incrementar la solubilidad de un compuesto inmunomodulador proporcionado en la presente memoria y sus derivados. *Véase, por ejemplo,* U.S. Patente No. 5.134.127.

**4.6.4 Formas de dosificación tópicas y mucosales**

Las formas de dosificación tópicas y mucosales proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no están limitadas a, pulverizaciones, aerosoles, disoluciones, emulsiones, suspensiones, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. *Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16a y 18a. eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4a ed., Lea y Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales en la cavidad oral pueden formularse como lavados bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (*por ejemplo,* vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópicas y mucosales englobadas por esta descripción son muy conocidos para los expertos en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular en el que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con este hecho en la mente, los excipientes típicos incluyen, pero no están limitados a, agua, acetona, etanol, etilen glicol, propilen glicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de éstos para formar disoluciones, emulsiones o geles, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. Los hidratantes o humectantes también pueden añadirse a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son muy conocidos en la técnica. *Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª. eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. Los compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilicidad o lipofilicidad de uno o más ingredientes activos de manera que se mejora la administración. 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 potencia la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

**4.7 KITS**

Los compuestos proporcionados en la presente memoria también pueden proporcionarse como un artículo de fabricación usando materiales de envasado muy conocidos para los expertos en la técnica. *Véase, por ejemplo,* U.S. Pat. Nos. 5.323.907; 5.052.558; y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero no están limitados a, envases blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, contenedores, jeringas, y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento pretendido.

En la presente memoria también se proporcionan kits que, cuando se usan por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un sujeto. En determinadas realizaciones, el kit proporcionado en la presente memoria incluye un contenedor y una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un único enantiómero, una mezcla de una pareja enantiomérica, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros de éste; o una sal, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste.

En determinadas realizaciones, el kit incluye un contenedor que comprende una forma de dosificación del compuesto proporcionado en la presente memoria, incluyendo un único enantiómero, una mezcla de una pareja

enantiomérica, un diastereómero individual, o una mezcla de diastereómeros de éste; o una sal, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste, en un contenedor que comprende uno o más otro u otros agentes terapéuticos descritos en la presente memoria. Los kits proporcionados en la presente memoria pueden comprender además ingredientes activos adicionales tales como oblimersen (Genasense®), 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 o derivado farmacológicamente activo de éstos, o una combinación de éstos. Los ejemplos de ingredientes activos adicionales incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la presente memoria.

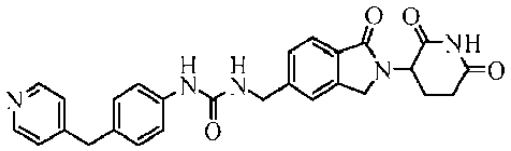
Los kits proporcionados en la presente memoria pueden incluir además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no están limitados a, jeringas, inyectores sin aguja, bolsas de goteo, parches, e inhaladores. Los kits proporcionados en la presente memoria también pueden incluir profilácticos para la administración de los ingredientes activos.

Los kits proporcionados en la presente memoria pueden incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en una forma sólida que debe ser reconstituida para su administración parenteral, el kit puede comprender un contenedor cerrado herméticamente de un vehículo adecuado en el cual el ingrediente activo puede disolverse para formar una disolución estéril sin particulado que sea adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a: vehículos acuosos, incluyendo, pero no limitado a, Agua para Inyección USP, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles en agua incluyendo, pero no limitado a, etil alcohol, polietilen glicol, y polipropilen glicol; y vehículos no acuosos incluyendo, pero no limitado 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.

La descripción se entenderá adicionalmente por los ejemplos siguientes no limitantes.

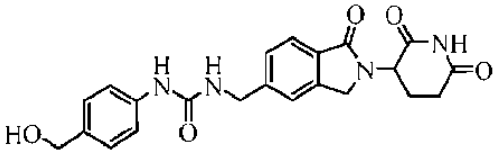
## 5. Ejemplos

### 5.1 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 (Ejemplo descrito sólo para referencia)



A una suspensión de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,18 g, 0,5 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió CDI (81 mg, 0,5 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante la noche. Se añadió 4-piridin-4-ilmetil-fenilamina (92 mg, 0,5 mmoles) a la mezcla y la mezcla se agitó a RT durante 4 hrs. Después, la temperatura se elevó hasta 40°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 hrs. La mezcla se enfrió hasta RT, 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 $CH_3CN$ (20 mL) para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (100 mg, 41% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% gradiente 100% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,69 min (94%); pf: 290-292°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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, $CH_2$), 4,24 - 4,54 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 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); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 22,49, 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, 149,42, 155,22, 163,87, 167,93, 170,98, 172,85; LCMS $MH^+$ = 484; Anal. Calcd. para $C_{27}H_{25}N_5O_4$ + 1,5 $H_2O$: C, 63,52; H, 5,53; N, 13,72; S, 6,55; Encontrado: C, 63,68; H, 5,24; N, 13,79.

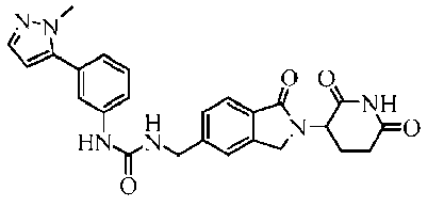
### 5.2 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-hidroximetil-fenil)-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)



A una suspensión de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,18 g, 0,5 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió CDI (81 mg, 0,5 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante la noche. Se añadió 4-amino-bencil alcohol (62 mg, 0,5 mmoles) a la mezcla y la mezcla se agitó a RT

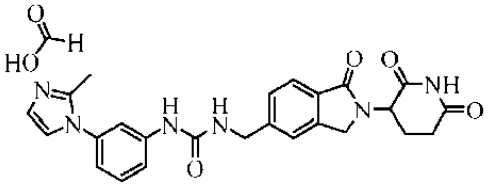
durante 4 hrs. Después, la temperatura se elevó hasta 40°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 hrs. La mezcla se enfrió hasta RT, se añadió agua (5 mL) y se agitó durante 10 min. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 mL), EtOAc (20 mL), y $CH_3CN$ (20 mL) para proporcionar un sólido rojizo (100 mg, 41% de rendimiento): 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, 15% de rendimiento):HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% gradiente 100% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,99 min (97%); pf: 309-311°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,92 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,20 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,69 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,07 (m, 1H, CHH), 4,19 - 4,54 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 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); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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 $MH^+$ = 423; Anal. Calcd. para $C_{22}H_{22}N_4O_5$ + 0,4 $H_2O$: 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-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



A una mezcla de 5-(3-isocianato-fenil)-1-metil-1*H*-pirazol (0,22 g, 1,1 mmoles) y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,40 g, 1,1 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) se añadió TEA (0,31 mL, 2,2 mmoles) a RT, y la mezcla se mantuvo durante 22 hrs. Se añadió agua (25 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a RT durante 3 hrs. 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, 24% de rendimiento):HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 3,34 min (99,8%); pf: 260-262°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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, $CH_3$), 4,30 (d, $J$ = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,40 - 4,50 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 5,11 (dd, $J$ = 5,2, 13,3 Hz, 1H, 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, $J$ = 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, 1H, NH), 10,98 (br. s.,1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,48, 31,19, 37,45, 42,78, 47,11, 51,55, 105,55, 117,62 (2 carbonos por 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 $MH^+$ = 473; Anal. Calcd. para $C_{25}H_{24}N_6O_4$: C, 63,55; H, 5,12; N, 17,79; Encontrado: C, 63,36; H, 5,17; N, 17,72.

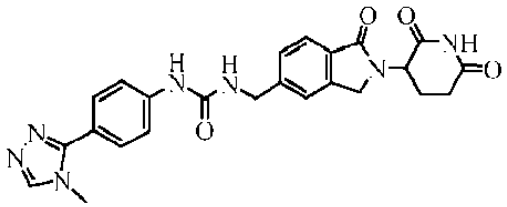
**5.4 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-urea; ácido fórmico (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Una mezcla de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,40 g, 1,1 mmoles) y CDI (0,19 g, 1,2 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a RT durante 18 hrs. A la mezcla se añadió 3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (0,19 g, 1,1 mmoles) a RT, y la mezcla se agitó a 60°C durante 24 hrs. A la mezcla se añadió agua (25 mL) y éter (20 mL). La mezcla se agitó a RT durante 2 hrs. 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 (100 mg, 20% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% gradiente 95% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,48 min (96,8%); pf: 218-220°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,89 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,29 (m, 3H, $CH_3$), 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, $CH_2$), 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, $J$ = 1,3 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); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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,

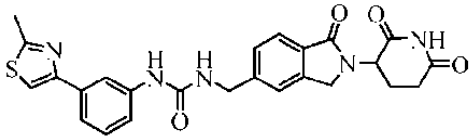
130,30, 137,90, 141,50, 142,38, 143,43, 144,69, 155,16, 163,44, 167,93, 170,98, 172,85; LCMS $MH^+$ = 473; Anal. Calcd. para $C_{25}H_{24}N_6O_4$ + HCOOH + 1,5 $H_2O$: C, 57,24; H, 5,36; N, 15,40; Encontrado: C, 57,43; H, 5,11; N, 15,57.

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



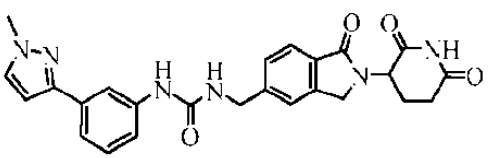
A una suspensión agitada de 4-(4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina (0,31 g, 1,77 mmoles) en DMF (10 mL) a 40°C se añadió CDI (0,32 g, 1,94 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 min, seguido de la adición de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,65 g, 1,77 mmoles). El calentamiento se paró después de 1,5 hrs y la mezcla se agitó a RT durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,13 g, 15% de rendimiento): HPLC, Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 14/86 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,70 min (93,9%); pf, 248-250°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,93 - 2,06 (m, 1H, CH*H*), 2,29 - 2,46 (m, 1H, CH*H*), 2,55 - 2,70 (m, 1H, CH*H*), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CH*H*), 3,72 (s, 3H, C$H_3$), 4,24 - 4,55 (m, 4H, C$H_2$, C$H_2$), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, N*CH*), 6,95 (t, *J*= 5,7 Hz, 1H, N*H*), 7,41 - 7,81 (m, 7H, Ar*H*), 8,51 (s, 1H, Ar*H*), 9,02 (s, 1H, N*H*), 10,99 (s, 1H, N*H*); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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 $MH^+$ = 474; Anal. Calcd. Para $C_{24}H_{23}N_7O_4$: C, 60,88; H, 4,90; N, 20,71. Encontrado: C, 58,28; H, 4,67; N, 19,49 (Nota: Este análisis estaba fuera, y tanto HPLC como $^1$H RMN mostraron 6% de impureza).

**5.6 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 (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



A una mezcla de 4-(3-isocianato-fenil)-2-metil-tiazol (0,25 g, 1,2 mmoles) y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,43 g, 1,2 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) se añadió TEA (0,33 mL, 2,3 mmoles) a RT, y la mezcla se mantuvo durante 3 hrs. Se añadió agua (25 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a RT durante 3 hrs. 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, 28% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 5,93 min (99,4%); pf: 252-254°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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, C$H_3$), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,38 - 4,53 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 5,11 (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); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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 $MH^-$ = 490; Anal. Calcd. para $C_{25}H_{23}N_5O_4S$: 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.

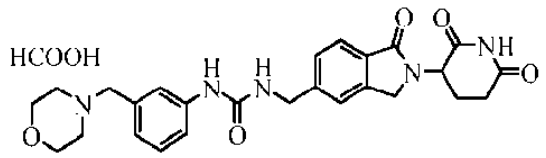
**5.7 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



A una suspensión agitada de 3-(3-isocianato-fenil)-1-metil-1*H*-pirazol (0,25 g, 1,25 mmoles) y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,46 g, 1,25 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) a RT se añadió TEA (0,35 mL, 2,51 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 hrs, seguido de la adición de 1N HCl (10 mL), que se agitó durante 10 min. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto

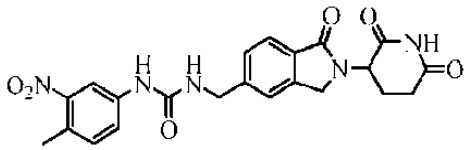
como un sólido blanquecino (0,22 g, 38% de rendimiento): HPLC, Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 5,99 min (99,9%); pf, 232-234°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,93 - 2,07 (m, 1H, CH*H*), 2,29 - 2,46 (m, 1H, CH*H*), 2,55 - 2,68 (m, 1H, CH*H*), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CH*H*), 3,87 (s, 3H, C$H_3$), 4,24 - 4,55 (m, 4H, C$H_2$, C$H_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NC*H*), 6,57 (d, *J*= 2. 3 Hz, 1H, Ar*H*), 6,73 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, N*H*), 7,18 - 7,37 (m, 3H, Ar*H*), 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar*H*), 7,53 (s, 1H, Ar*H*), 7,65 - 7,77 (m, 2H, Ar*H*), 7,89 (s, 1H, Ar*H*), 8,71 (s, 1H, N*H*), 10,98 (s, 1H, N*H*); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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 $MH^+$ = 473; Anal. Calcd. Para $C_{25}H_{24}N_6O_4$ +0,5 $H_2O$: C, 62,36; H, 5,23; N, 17,45. Encontrado: C, 62,06; H, 5,19; N, 17,28.

**5.8 formato de 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



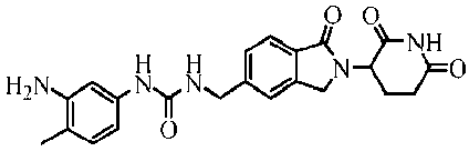

A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) y 4-(3-isocianatobencil)-morfolina (0,22 g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió TEA (0,28 mL, 2,00 mmoles) a RT bajo nitrógeno. Después de 2 hrs, se añadieron 4-(3-isocianatobencil)morfolina (0,22 g, 1,00 mmol) y TEA (0,28 mL, 2,00 mmoles) adicionales. Después de 12 hrs, el sólido no deseado se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (gradiente:$CH_3CN$ + 0,1% ácido fórmico/$H_2O$ + 0,1% ácido fórmico: 10/90 durante 5 min, a 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 hr. El producto se aisló entonces por filtración y se secó *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido beige (0,16 g, 30% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente: $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$: 10/90 a 90/10 en 10 min, 90/10 (5 min): 4,64 min (95,84%); pf: 198-200°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,83 - 2,12 (m, 1H, CHH), 2,21 - 2,47 (m, 5H, CHH, $CH_2$, $CH_2$), 2,54 - 2,69 (m, *J* = 11,0 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,38 (s, 2H, $CH_2$), 3,52 - 3,72 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,31 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, CHH), 4,37 - 4,55 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 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); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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; LCMS: $MH^+$ = 492; Anal. Calcd. para $C_{27}H_{31}N_5O_7$ + 3 $H_2O$: C, 54,82; H, 6,30; N, 11,84; Encontrado: C, 55,12; H, 6,12; N, 11,72.

**5.9 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



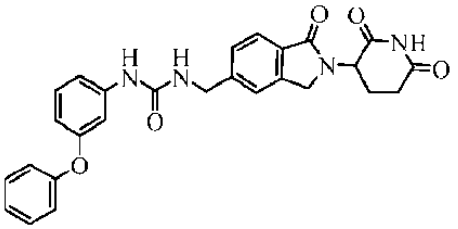

A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,00 g, 2,70 mmoles) y 4-metil-3-nitrofenilisocianato (0,48 mL, 2,70 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) se añadió TEA (0,75 mL, 5,40 mmoles) a RT bajo nitrógeno. Después de 2 hrs, se añadió 1N HCl (20 mL) y los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con agua (3 x 20 mL). El producto crudo se trituró en EtOAc (50 mL) durante 12 hrs. El producto se aisló por filtración y se secó *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido amarillo (0,74 g, 61% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente:$CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$: 10/90 a 90/10 en 10 min, 90/10 (5 min): 7,94 min (96,79%); pf: 230-232°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,87 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,26 - 2,48 (m, 3H, CHH, C$H_3$), 2,60 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,79 - 3,07 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,38 - 4,55 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 6,92 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,49 - 7,60 (m, 2H, Ar), 7,70 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar), 9,07 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 18,95, 22,49, 31,20, 42,82, 47,12, 51,56, 112,74, 121,92, 122,45, 122,94, 124,71, 126,92, 130,33, 132,84, 139,46, 142,38, 144,59, 148,72, 155,02, 167,93, 170,98, 172,85; LCMS: $MH^+$ = 452; Anal. Calcd. para $C_{22}H_{21}N_4O_6$: C, 58,53; H, 4,69; N, 15,51; Encontrado: C, 58,23; H, 4,58; N, 15,34.

**5.10 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



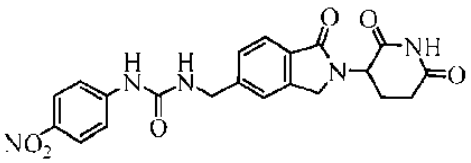
A una disolución de 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea (0,30 g, 0,66 mmoles) en DMF (50 mL) se añadió Pd-C (0,10 g, 10% en peso). La mezcla de reacción se hidrogenó con un agitador Parr a 55 psi. Después de 16 hrs, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, que se lavó con DMF adicional (20 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se agitó en agua (100 mL) durante 3 hrs. El sólido se filtró, se lavó con agua adicional (50 mL), y se secó. El producto verde crudo se disolvió en DMF (100 mL), se añadió carbón de decoloración, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 hrs. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, que se lavó con DMF adicional (50 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se agitó en agua (100 mL) durante 4 hrs. El sólido se filtró, se lavó con agua adicional (50 mL), y se secó *in vacuo.* El sólido se trituró con éter durante 1 hr y el producto se aisló por filtración para proporcionar el producto como un sólido verde claro (0,22 g, 79% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente:$CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$:10/90 a 90/10 en 10 min, 90/10 (5 min): 4,50 min (96,74%); pf: 228-230°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,82 - 2,10 (m, 4H, CHH, $CH_3$), 2,25 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 (d, $J$ = 18,3 Hz, 1H, CHH), 2,77 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,30 (d, $J$ = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,35 - 4,53 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 4,93 (br. s. ,2H, $NH_2$), 5,11 (dd, $J$ = 5,0, 12,9 Hz, 1H, CH), 6,51 (dd, $J$ = 1,9, 7,9 Hz, 1H, Ar), 6,58 (t, $J$ = 5,7 Hz, 1H, NH), 6,75 (d, $J$ = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,43 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,50 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,23 (s, 1H, NH), 1,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 16,75, 22,49, 31,20, 42,74, 47,10, 51,56, 104,16, 106,57, 114,59, 121,86, 122,90, 126,89, 129,79, 130,25, 138,75, 142,36, 145,06, 146,12, 155,22, 167,95, 170,98, 172,85; LCMS: $MH^+$ = 422; Anal. Calcd. para $C_{22}H_{23}N_5O_4$ + 0,1 $H_2O$ + 0,5 $Et_2O$: C, 62,62; H, 6,17; N, 15,21; Encontrado: C, 62,30; H, 5,89; N, 14,89.

**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 (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Se añadió TEA (0,20 g, 2,00 mmoles) a una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-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 RT. Después de 3 hrs, se añadió 1N HCl (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 crudo se disolvió en una cantidad mínima de DMF y el producto se precipitó por la adición lenta de agua (~30 mL). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con $Et_2O$, y se secaron *in vacuo* durante 18 hrs para proporcionar el producto como un sólido blanco (422 mg, 87%): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 3,76 min (99,3%); pf: 224-226°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,99 (s, 4H, CH, $CH_3$), 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, $CH_2$, $CH_2$), 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); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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: $MH^+$ = 485; Anal. Calcd. para $C_{27}H_{24}N_4O_5$: C, 66,93; H, 4,99; N, 11,56. Encontrado: C, 67,03; H, 4,72; N, 11,41.

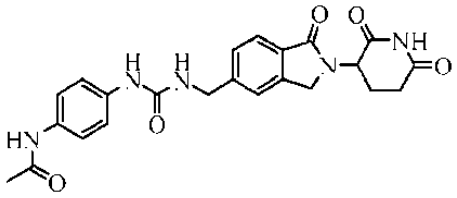
**5.12 1-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Se añadió TEA (0,20 g, 2,0 mmoles) a una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,0 mmol) y 1-isocianato-4-nitrobenceno (164 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a RT durante 3 hrs, tiempo durante el cual permaneció como una suspensión. Se añadió una disolución 1N de HCl (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) adicionales. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DMF y el producto se precipitó por la adición lenta de agua (~30 mL). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con $Et_2O$ para eliminar la mayor parte del color amarillo residual. El sólido remanente se secó en un horno de vacío toda la noche para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (330 mg, 75%): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 6,15 min (97,1%); pf: 272-274°C; $^1$H RMN (DMSO-*d*$_6$) *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, $CH_2$, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 4,7, 13,0 Hz, 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); $^{13}$C RMN (DMSO-*d*$_6$) *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: $MH^+$ = 438; Anal. Calcd. para $C_{21}H_{19}N_5O_6$ + 0,5 $H_2O$: C, 56,50; H, 4,52; N, 15,69; Encontrado: C, 56,45; H, 4,31; N, 15,71.

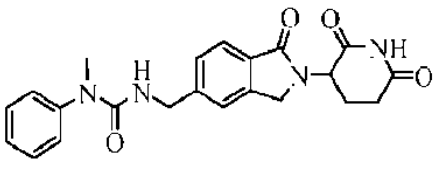
**5.13 *N*-(4-{3-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-ureido}-fenil)-acetamida (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



*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-ilmetil]-urea. A una mezcla agitada de 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea (150 mg, 0,343 mmoles) en EtOH (2 mL) se añadió ditionito de sodio (597 mg, 3,43 mmoles) en agua (2 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 60°C durante 20 min momento en el cual la LC-MS indicó la desaparición completa del material nitro de partida. La mezcla de reacción se combinó con el producto crudo de una operación separada y se concentró *in vacuo.* El residuo se disolvió en DMF mínimo y se cromatografió en una columna C-18 de HPLC preparativa equipada con una recogida desencadenada por masa. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron *in vacuo* 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 claro (90 mg, 40% de rendimiento promedio combinado de dos operaciones separadas): pf: >400°C; LCMS: $MH^+$ = 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. Se agitó 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 mmoles) a temperatura ambiente en anhídrido acético (5 mL) durante 2 hrs. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo se disolvió en DMF mínimo y se purificó en una columna C-18 de HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro (37 mg, 52% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 17/83, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 5,19 min (97,4%); pf: 265-267°C; $^1$H RMN (DMSO-*d*$_6$) δ 1,99 (s, 4H, CH,$CH_3$), 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, $CH_2$, $CH_2$), 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); $^{13}$C RMN (DMSO-*d*$_6$) *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: $MH^+$ = 450; Anal. Calcd. para $C_{23}H_{23}N_5O_5$ + 1,0 $H_2O$: C, 59,09; H, 5,39; N, 14,98; Encontrado: C, 58,75; H, 4,99; N, 14,59.

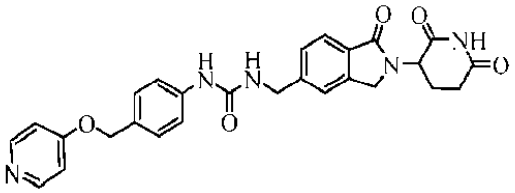
**5.14 3-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-1-metil-1-fenil-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



A una suspensión de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosufónico (0,18 g, 0,5 mmoles) en $CH_3CN$ (10 mL) se añadió DIPEA (0,4 mL, 2,5 mmoles) y cloruro *N*-metilfenil carbámico (178 mg, 1,05 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante la noche. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 mL), acetato de etilo (20 mL), y $CH_3CN$ (20 mL) para proporcionar el producto como un sólido blanco (200 mg, 47% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 3,56 min (96%); pf: 168-170°C; $^1$H RMN (DMSO-*d*$_6$) *δ* 1,89 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,30 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,69 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,18 (s, 3H, $CH_3$), 4,22 - 4,58 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,68 (t, *J*= 5,9 Hz, 1H, NH), 7,16 - 7,35 (m, 3H, Ar), 7,36 - 7,44 (m, 3H, Ar), 7,46 (s, 1H, Ar), 7,66 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-*d*$_6$) *δ* 22,51, 31,21, 37,14, 43,76, 47,10, 51,55, 121,85, 122,71, 125,78, 126,54, 126,86, 129,23, 130,04, 142,19, 144,02, 145,41, 156,74,

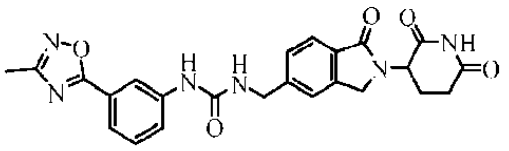
168,02, 171,02, 172,86; LCMS $MH^+$= 407; Anal. Calcd. para $C_{22}H_{22}N_4O_4$+ 0,5 $H_2O$: C, 63,60; H, 5,58; N, 13,49; S, 6,55; Encontrado: C, 63,61; H, 5,51; N, 13,48.

**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 (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



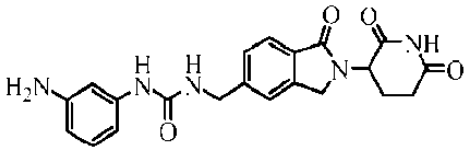
A una suspensión de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,37 g, 1 mmol) en DMF (2 mL) se añadió CDI (162 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche. Se añadió 4-fenilanilina (169 mg, 1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a RT durante 4 hrs. Después, la temperatura se elevó hasta 40°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 hrs. La mezcla se enfrió hasta RT. La suspensión se filtró y al filtrado se añadió $CH_3CN$ (5 mL) y la suspensión resultante se filtró. El sólido recogido se recristalizó de DMF para proporcionar el producto como un sólido blanco (30 mg, 15% de rendimiento) :HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 2,78 min (95%); $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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, $CH_2$, $CH_2$), 5,11 (dd, $J$ = 4,9, 13,2 Hz, 1H, 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); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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 $MH^+$ = 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 (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



A una suspensión agitada de 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamina (0,22 g, 1,09 mmoles) y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,40 g, 1,09 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) a RT se añadió TEA (0,31 mL, 2,19 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 hrs, seguido de la adición de 1N HCl (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, 19% de rendimiento): HPLC, Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,37 min (99,3%); pf, 242-244°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,92 - 2,07 (m, 1H, CH*H*), 2,30 - 2,46 (m, 4H, C*H*$_3$, CH*H*), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CH*H*), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CH*H*), 4,24 - 4,56 (m, 4H, C$H_2$, C$H_2$), 5,11 (dd, $J$ = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NC*H*), 6,91 (t, $J$ = 5,8 Hz, 1H, N*H*), 7,39 - 7,80 (m, 6H, Ar*H*), 8,37 (s, 1H, Ar*H*), 9,05 (s, 1H, N*H*), 10,98 (s, 1H, N*H*); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 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 $C_{24}H_{22}N_6O_5$+0,4 $H_2O$: C, 59,85; H, 4,77; N, 17,45; Encontrado: C, 59,53; H, 4,68; N, 17,30.

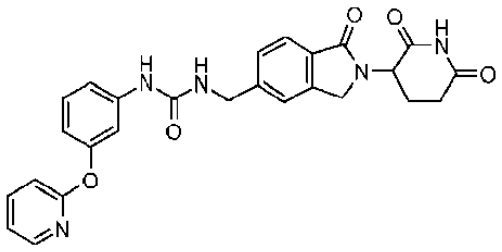
**5.17 1-(3-Aminofenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



*Etapa 1:* A una mezcla agitada de hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,74 g, 2,00 mmoles) y 3-fenil isocianato (0,33 g, 2,00 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) se añadió TEA (0,56 mL, 4,00 mmoles) a RT bajo nitrógeno. Después de 12 hrs, el sólido se filtró y se purificó por HPLC preparativa (gradiente: $CH_3CN/H_2O$:15/85 durante 5 min, a 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 hr. El producto se aisló por filtración y se secó *in vacuo* para proporcionar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-nitrofenil)urea como un sólido amarillo (0,34 g, 39% de rendimiento).

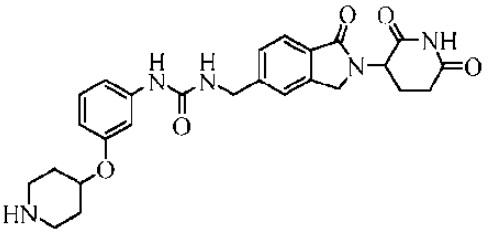
*Etapa 2:* A una disolución de 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-nitrofenil)urea (0,33 g, 0,80 mmoles) en DMF (80 mL) se añadió Pd-C (0,10 g, < 10% en peso). La mezcla de reacción se hidrogenó con un agitador Parr a 55 psi. Después de 12 hrs, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, que se lavó con DMF adicional (50 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se agitó en agua (150 mL) durante 3 hrs. El sólido se filtró, se lavó con agua adicional (50 mL), y se secó. El producto crudo se disolvió en DMF (50 mL), se añadió carbón de decoloración, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 hrs. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, que se lavó con DMF adicional (50 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se agitó en agua (100 mL) durante 3 hrs. El sólido se filtró, se lavó con agua adicional (50 mL) y se secó *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido amarillo claro (0,24 g, 77% de rendimiento): HPLC: X-Terra RP 18, 3,9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm: $CH_3CN$/0,1% $(HCO_2)NH_4$:15:85: 7,95 min (95,27%); pf: 233-235°C; $^1$H RMN (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, $CH_2$), 4,91 - 5,36 (m, 3H, $NH_2$, CH), 6,15 (ddd, *J* = 0,9, 2,1, 7,9 Hz, 1H, Ar), 6,48 - 6,58 (m, 1H, Ar), 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); $^{13}$C RMN (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: $MH^+$ = 408; Anal. Calcd. para $C_{21}H_{21}N_5O_4$: 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-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(piridin-2-iloxi)-fenil]-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



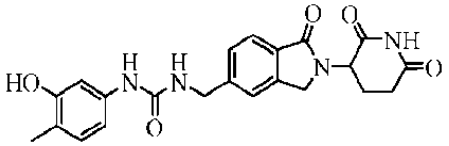
Se suspendieron metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,11 g, 3,0 mmoles) y 1,1'-Carbonildiimidazol (535 mg, 3,3 mmoles) en DMF seco (20 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 24 h. Mientras se agitaba, una parte de la mezcla de reacción (6,7 mL, ~1 mmol) se transfirió a un vial que contenía 3-(Piridin-2-iloxi)-fenilamina (205 mg, 1,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt durante la noche y el progreso de la reacción se monitorizó por LCMS. Después de 48 h, se transfirió 3-(Piridin-2-iloxi)-fenilamina adicional (37 mg, 0,2 mmoles) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante otras 24 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acídico y agua. Los volátiles se eliminaron in vacuo y el residuo se disolvió en DMF y se purificó usando C-18 HPLC preparativa para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-[3-(piridin-2-iloxi)-fenil]-urea como un sólido blanco (310 mg, 64% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,81 min (98,6%); pf: 298-300°C; $^1$H RMN (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, $CH_2$, $CH_2$), 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); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 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: MH = 486; Anal Calcd para $C_{26}H_{23}N_5O_5$ + 0,3 $H_2O$: 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-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-(piperidin-4-iloxi)fenil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15, el producto se prepara a partir de 3-(piperidin-4-iloxi)anilina y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico.

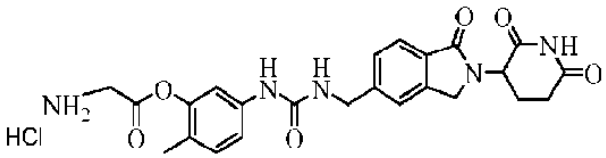
**5.20 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



*Etapa 1*: Usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15, se prepara 1-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea a partir de 3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-metilanilina y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico.

*Etapa 2*: Una mezcla de 1-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea (0,54 g, 1,0 mmol) y fluoruro de cesio (0,15 g, 1,0 mmol) en DMF (10 mL) se calienta hasta 70°C durante 8 hrs. La mezcla se enfría y se diluye con agua (10 mL). El precipitado sólido se filtra, se lava con agua (10 mL) y se seca al vacío para proporcionar el producto.

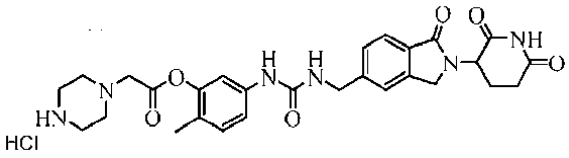
**5.21 Hidrocloruro de 2-aminoacetato de 5-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ureido)-2-metilfenilo (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



*Etapa 1*: Usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15, se prepara 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetato de 5-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ureido)-2-metilfenilo a partir de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetato de 5-amino-2-metilfenilo y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico.

*Etapa 2*: A una mezcla de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetato de 5-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ureido)-2-metilfenilo (0,58 g, 1,0 mmol) en DCM (50 mL) se añade 2M HCl en éter (1 mL), y la mezcla se agita durante 24 hrs. El precipitado sólido se filtra, se lava con DCM (10 mL) y se seca al vacío para proporcionar el producto.

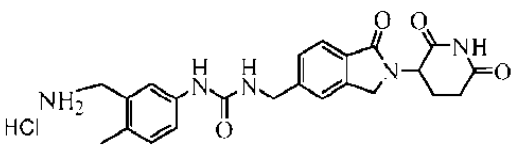
**5.22 Hidrocloruro de 2-(piperazin-1-il)acetato de 5-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ureido)-2-metilfenilo (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



*Etapa 1*: Usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15, se prepara 4-(2-(5-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ureido)-2-metilfenoxi)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo a partir de 4-(2-(5-amino-2-metilfenoxi)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico.

*Etapa 2:* A una mezcla de 4-(2-(5-(3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ureido)-2-metilfenoxi)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,65 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se añade 2M HCl en éter (1 mL), y la mezcla se agitará durante 24 hrs. El precipitado sólido se filtra, se lava con DCM (10 mL) y se seca al vacío para proporcionar el producto.

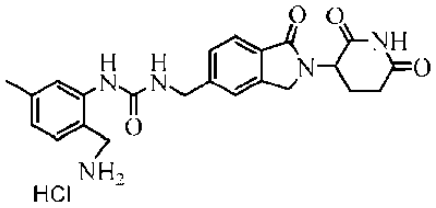
**5.23 1-(3-(Aminometil)-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



*Etapa 1*: Usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15, se prepara 1-(3-ciano-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea a partir de 5-amino-2-metilbenzonitrilo y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico.

*Etapa 2:* Una mezcla de 1-(3-ciano-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea (0,54 g, 1,0 mmol), óxido de platino (0,1 g), y 5-6M HCl en isopropanol (2 mL) en ácido acético (15 mL) se hidrogena bajo 50 psi de hidrógeno durante 48 hrs. La mezcla se filtra a través de Celite, el filtrado se evapora al vacío, y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto.

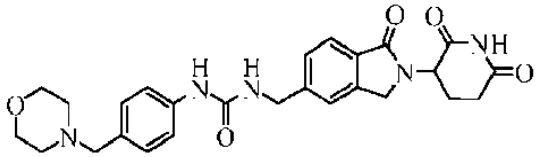
**5.24 1-(2-(Aminometil)-5-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



*Etapa 1*: Usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15, se prepara 1-(2-ciano-5-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea a partir de 2-amino-4-metilbenzonitrilo y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico.

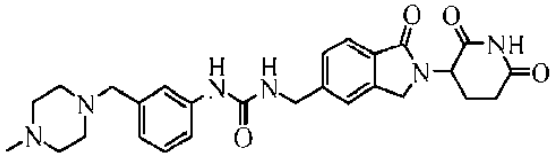
*Etapa 2:* Una mezcla de 1-(2-ciano-5-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea (0,54 g, 1,0 mmol), óxido de platino (0,1 g), y 5-6M HCl en isopropanol (2 mL) en ácido acético (15 mL) se hidrogena bajo 50 psi de hidrógeno durante 48 hrs. La mezcla se filtra a través de Celite, el filtrado se evapora al vacío, y el residuo se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto.

**5.25 1-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-(morfolinometil)fenil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



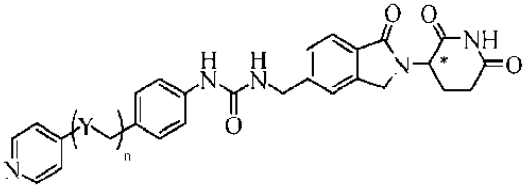
Usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15, el producto se prepara a partir de 4-(morfolinometil)anilina y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico.

**5.26 1-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



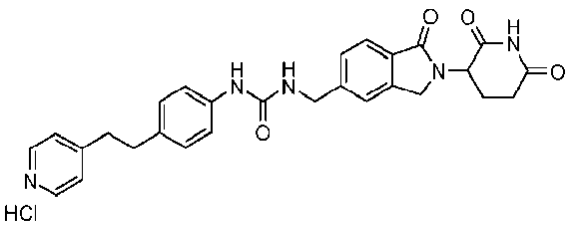
Usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15, el producto se prepara a partir de 3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina y 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico.

**5.27 Compuestos isoindolina (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Los compuestos isoindolina mostrados anteriormente se preparan usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15.

**5.28 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-[4-(2-piridin-4-il-etil)-fenil]-urea sal del ácido clorhídrico (Ejemplo descrito sólo para referencia)**

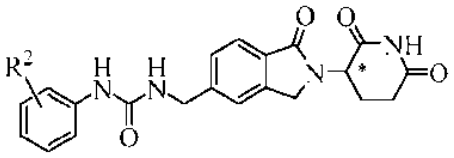


*Etapa 1*: Preparación de 4-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-piridina A una disolución de $CH_3CN$ de 1-yodo-4-nitrobenceno (498 mg, 2 mmoles) y 4-vinilpiridina (262 mg, 2,5 mmoles) se añadió TEA (350 µL, 2,5 mmoles) y $Pd(OAc)_2$ (0,45 mg, 0,2 mmoles). La mezcla se calentó hasta 100°C durante 48 h en un tubo Pyrex con tapa. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se paró con 1N HCl (20 mL) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se filtró y el sólido se recogió en EtOAc (30 mL) y se lavó con 1N NaOH (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 disolución de EtOAc (30 mL) de 4-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-piridina (160 mg, 0,71 mmoles) se añadió paladio sobre carbón (0,1 g, 50% húmedo). La suspensión se hidrogenó a 50 psi de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró para proporcionar 4-(2-piridin-4-il-etil)-fenilamina como un sólido amarillo (140 mg, 100%).

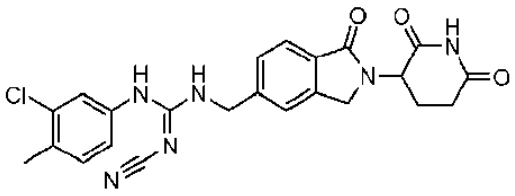
*Etapa 3*: Preparación de 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-[4-(2-piridin-4-il-etil)-fenil]-urea sal del ácido clorhídrico A una suspensión de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,37 g, 1 mmol) en DMF (2 mL) se añadió carbonil diimidazol (162 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 4-piridin-4-iletil-fenilamina (140 mg, 0,7 mmoles) a la mezcla y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche, después a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, 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 sólido resultante después de la purificación se agitó con 1N HCl, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-[4-(2-piridin-4-il-etil)-fenil]-urea sal del ácido clorhídrico como un sólido blanquecino (30 mg, 8% de rendimiento). HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% grad 95% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$,: $t_R$ =4,70 min (92%); pf: > 400°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 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, NCH), 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, Ar), 7,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, Ar), 8,71 - 8,78 (m, 2H, Ar), 8,80 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 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 isoindolina (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Estos compuestos isoindolina mostrados anteriormente se preparan usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15.

**5.30 N''-(3-Cloro-4-metil-fenil)-N'-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-N-ciano-guanidina (Ejemplo descrito sólo para referencia)**

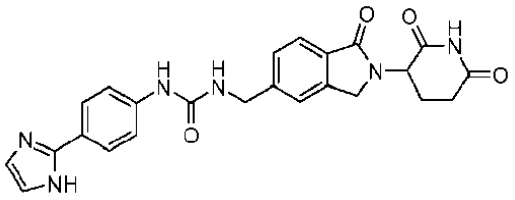


*Etapa 1*: Preparación de éster de fenilo del ácido (3-cloro-4-metil-fenil)-carbámico. Se disolvió 2-cloro-4-amino tolueno (282 mg, 2 mmoles) en THF (10 mL). A la mezcla se añadió hidruro de sodio (128 mg, 3,2 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió N-ciano-carbonimidato de difenilo (715 mg, 3,0 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se

paró con $NH_4Cl$ saturado (10 mL), se filtró y el sólido se secó en un horno para proporcionar éster de fenilo del ácido (3-cloro-4-metil-fenil)-carbámico como un sólido (0,5 g, 87%).

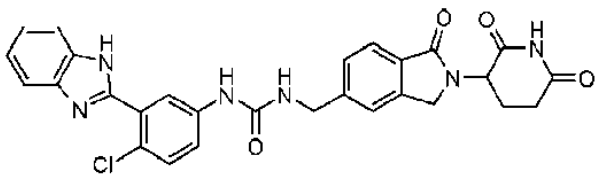
*Etapa 2*: Preparación de N''-(3-Cloro-4-metil-fenil)-N'-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-N-ciano-guanidina A una suspensión de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,18 g, 0,5 mmoles) en DMF (2 mL), se añadió éster de fenilo del ácido (3-cloro-4-metil-fenil)-carbámico (143 mg, 0,5 mmoles) y DIPEA (83 µL, 0,5 mmoles). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar el DMF, se purificó en una columna de gel de sílice eluida usando metanol y cloruro de metileno para proporcionar N''-(3-Cloro-4-metil-fenil)-N'-[2- (2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-N-ciano-guanidina como un sólido blanco (40 mg,17% de rendimiento). HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$,: $t_R$ =3,06 min (96,5%); pf: 325-327°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,93 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,25 - 2,32 (m, 3H, $CH_3$), 2,33 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,27 - 4,57 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,13 (dd, *J* = 2,3, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H, Ar), 7,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,85 (s, 1H, NH), 9,20 (s, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 18,98, 22,49, 31,20, 44,70, 47,15, 51,58, 116,88, 121,98, 122,94, 124,33, 126,97, 130,52, 131,41, 132,08, 133,10, 136,46, 142,36, 142,97, 158,15, 167,86, 170,98, 172,86. ;LC-MS:465; Anal Calcd para $C_{23}H_{21}ClN_6O_3$ + 0,6 $H_2O$ + 0,2 EtOAc: C, 57,94; H, 4,86; N, 17,03; Encontrado: C, 57,66; H, 4,81; N, 17,10.

**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 (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Una mezcla de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,40 g, 1,1 mmoles) y CDI (0,19 g, 1,2 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se añadió 4-(1H-imidazol-2-il)-fenilamina (0,17 g, 1,1 mmoles) a temperatura ambiente, 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 temperatura ambiente 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, 30% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5/95 grad 95/5 en 5 min $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,41 min (95,9%); pf: 190-192°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,27 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,31 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,38 - 4,52 (m, 3H, CHH, $CH_2$), 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); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) 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 $C_{24}H_{22}N_6O_4$ + 2 $H_2O$ + 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.

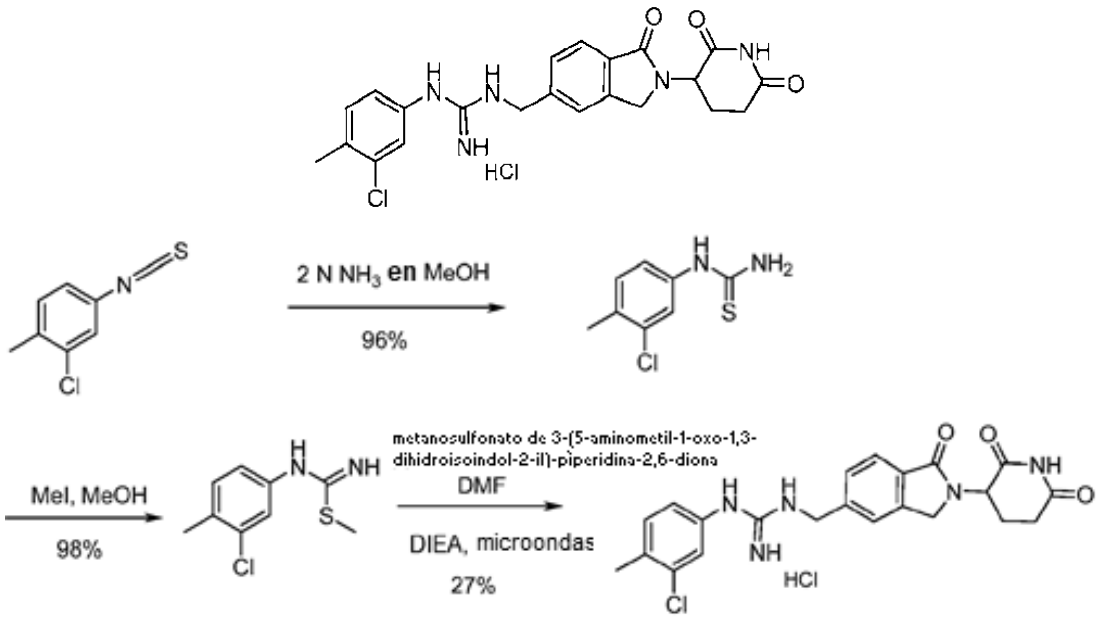
**5.32 1-[3-(1H-Benzoimidazol-2-il)-4-cloro-fenil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Una mezcla de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,40 g, 1,1 mmoles) y CDI (0,21 g, 1,3 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18h. A la mezcla se añadió 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-4-cloro-fenilamina (0,32 g, 1,3 mmoles) a temperatura ambiente, 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 temperatura ambiente 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, 22% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 20/80 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,44 min (99,2%); pf: 275-277°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) 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, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,89 (t, *J* = 5,9 Hz, 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); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) 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 $C_{28}H_{23}N_6O_4Cl$ + 3 $H_2O$: C, 56,33; H, 4,90; N, 14,08; Encontrado: C, 56,73; H, 4,67; N, 14,09.

**5.33 Hidrocloruro de N''-(3-Cloro-4-metil-fenil)-N'-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-guanidina (Ejemplo descrito sólo para referencia)**




***Etapa 1:*** **3-Cloro-4-metil-fenil)-tiourea**

A una disolución de 2-cloro-4-isotiocianato-1-metil-benceno (2 gm, 10,89 mmoles) en acetonitrilo seco (10 mL) se añadió una disolución de $NH_3$ en MeOH (2 N, 6 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción causando que se forme un precipitado. La suspensión de sólidos de la reacción se concentró in vacuo hasta ~1/4 del volumen y el sólido blanco se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar 2,1 gm (96% de rendimiento) de 3-cloro-4-metil-fenil)-tiourea como un sólido blanco que se usó sin más purificación. LCMS: MH = 201.

***Etapa 2*****: Hidroyoduro de 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-metil-isotiourea**

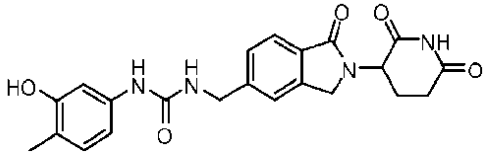
A una suspensión de sólidos de 3-cloro-4-metil-fenil)-tiourea (2,1 gm, 10,46 mmoles) en MeOH (15 mL) se añadió yoduro de metilo (2,5 mL, 40 mmoles) y la mezcla se agitó a rt durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y al residuo se añadió una pequeña parte de diclorometano y los volátiles se eliminaron in vacuo. Este proceso se repitió dos veces más para proporcionar una espuma oscura que se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar 3,5 gm (98% de rendimiento) de crudo (2x). Hidroyoduro de 1-(3-cloro-4-metilfenil)-2-metil-isotiourea. Se encontró que este material era altamente higroscópico y se almacenó en un desecador para uso adicional. LCMS: MH = 215.

***Etapa 3*****: Hidrocloruro de N-(3-cloro-4-metil-fenil)-N'-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-guanidina**

En un vial de microondas equipado con una barra de agitación, se combinaron hidroyoduro de 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-metil-isotiourea (597 mg, 1,74 mmoles), metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (560 mg, 1,52 mmoles), y DIEA (1,1 mL, 6,06 mmoles) en DMF anhidro (5 mL). El vial se selló y se irradió en un microondas durante 30 min a 120°C. A la mezcla de reacción se añadieron 100 mg adicionales de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona y la reacción se irradió durante 30 min a 120°C. Este proceso se repitió dos veces más para consumir todo el material de partida de hidroyoduro de 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-metil-isotiourea ya que se encontró que co-eluía con el producto deseado en LCMS. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético y los volátiles se evaporaron in vacuo. El residuo se disolvió en DMF mínimo, se filtró, y se purificó usando C-18 HPLC preparativa. A las fracciones combinadas que contenían el producto deseado, se añadió 1 N HCl y los disolventes se eliminaron in vacuo. El sólido blanco obtenido se disolvió en agua mínima y se liofilizó para proporcionar 180 mg (27% de rendimiento) de hidrocloruro de N-(3-cloro-4-metil-fenil)-N'-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-guanidina: HPLC: Waters

Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 3,73 min (97,4%); pf: >400 °C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,33 (s, 3H, $CH_3$), 2,41 (dd, *J* = 4,3, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,54 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,80 - 3,05 (m, 1H, CHH), 4,21 - 4,56 (m, 2H, $CH_2$), 4,66 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, $CH_2$), 5,13 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 7,14 (dd, *J* = 1,9, 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,34 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,61 (s, 1H, Ar), 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,98 (br. s. ,1H, NH), 8,62 (br. s. ,1H, NH), 10,16 (s, 1H, NH), 11,00 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 21,04, 24,19, 32,95, 46,33, 49,85, 54,03, 124,13, 125,48, 125,79, 127,28, 129,17, 132,57, 134,20, 135,82, 135,95, 136,64, 143,17, 144,68, 156,84, 170,94, 173,00, 175,82; LCMS: MH = 440, 442; Anal Calcd para $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_3$ + 2,3 $H_2O$ + 1,9 HCl + 0,2 HCOOH: C, 44,72; H, 5,05; N, 11,74; Cl, 23,19; Encontrado: C, 44,55; H, 4,71; N, 11,48; Cl, 22,92.

**5.34 1-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**

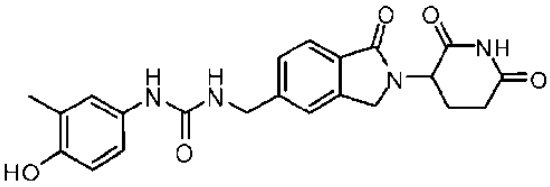


*Etapa 1*: Una mezcla de 2-metil-5-nitrofenol (3,0 g, 19,6 mmoles) TBS-Cl (3,0 g, 19,6 mmoles), y TEA (2,2 g, 21,6 mmoles) en DMF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (3 x 100 mL) y se evaporó en vacío. El residuo se cromatografió en un gradiente de hexanos-acetato de etilo, proporcionando 4,7 g de terc-butildimetil(2-metil-5-nitrofenoxi)silano, con 91% de rendimiento; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,27 (s, 6H), 1,01 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 2,3, 8,3 Hz, 1H).

*Etapa 2*: Una mezcla del producto de la Etapa 1 (4,7 g, 17,6 mmoles) y 10% Pd-C (1,0 g, 50% húmedo) en acetato de etilo se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró entonces a través de Celite y el filtrado se evaporó en vacío, proporcionando 3,9 g de -(terc-butildimetilsililoxi)-4-metilanilina, con 94% de rendimiento; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,17 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,96 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 6,00 - 6,21 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

*Etapa 3*: Una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,74 g, 2,0 mmoles) y CDI (0,32 g, 2,0 mmoles) en DMF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y entonces se añadió el producto de la Etapa 2 (0,47 g, 2,0 mmoles). La mezcla se calentó hasta 70°C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se paró con 1N HCl (30 mL). La mezcla resultante se evaporó en vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de acetonitrilo-agua, y proporcionando 0,38 g de 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea como un sólido blanco, con 46% de rendimiento; HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,80 min (100,00%); pf 273-275°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,02 (s, 4H), 2,27 - 2,47 (m, 1H), 2,63 (m. ,1H), 2,80 - 3,04 (m, 1H), 4,17 - 4,59 (m, 4H), 5,11 (dd, *J* = 4,7, 13,0 Hz, 1H), 6,47 - 6,72 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 15,35, 22,49, 31,20, 42,74, 47,12, 51,58, 104,76, 108,45, 116,48, 121,86, 122,91, 126,91, 130,19, 130,26, 138,92, 142,36, 144,96, 155,18, 155,29, 167,95, 170,99, 172,85; LCMS MH = 423; Anal. Calcd para $C_{22}H_{22}N_4O_5$: C, 62,55; H, 5,25; N, 13,26; Encontrado: C, 62,27; H, 5,15; N, 13,18.

**5.35 1-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-hidroxi-3-metilfenil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



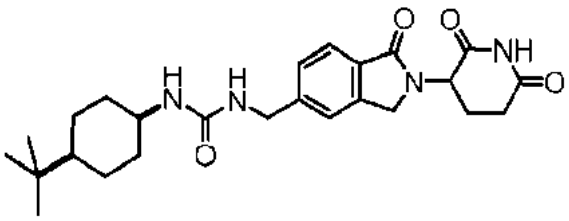
*Etapa 1*: Una mezcla de 2-metil-4-nitrofenol (3,0 g, 19,6 mmoles) TBS-Cl (3,0 g, 19,6 mmoles), y TEA (2,2 g, 21,6 mmoles) en DMF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de repartió entre disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (3 x 100 mL) y agua (100 mL), y se concentraron en vacío. El residuo se cromatografió en un gradiente de hexanos-acetato de etilo, proporcionando 3,9 g de terc-butildimetil(2-metil-4-nitrofenoxi)silano, con 75% de rendimiento; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,29 (s, 6H), 1,00 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

*Etapa 2*: Una mezcla del producto de la Etapa 1 (3,9 g, 14,6 mmoles) y 10% Pd-C (0,5 g, 50% húmedo) en acetato de etilo se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó, proporcionando 3,2 g de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilanilina, con 93% de rendimiento.

*Etapa 3*: Una mezcla de metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,74 g, 2,0 mmoles) y CDI (0,32 g, 2,0 mmoles) en DMF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y entonces se añadió el producto de la Etapa 2 (0,47 g, 2,0 mmoles). La mezcla se calentó hasta 70°C durante 30 h. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se paró con 1N HCl (30 mL), resultando en un precipitado sólido. Este sólido se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice, usando un gradiente de cloruro de metileno-metanol, y proporcionando 0,59 g de 1-(4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea como un sólido blanquecino, con 55% de rendimiento; $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,16 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,88 - 2,06 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,25 - 2,47 (m, 1H), 2,53 - 2,70 (m, 1H), 2,80 - 3,02 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,3 6 - 4. 52 (m, 3H), 5,11 (dd, *J*= 4,9, 13,2 Hz, 1H), 6,51 - 6,74 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,69 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

*Etapa 4:* A una disolución del producto de la Etapa 3 (0,5 g, 0,9 mmoles) en cloruro de metileno (20 m) se añadió 2N HCl en éter (2 mL). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El producto precipitado se aisló por filtración, y se lavó con cloruro de metileno (20 mL) y se secó en vacío, proporcionando 0,4 g de 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1 oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-hidroxi-3-metilfenil)urea como un sólido blanquecino, en rendimiento cuantitativo; HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 1,88 min (96,94%); pf 210-212°C; $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,94 - 2,18 (m, 4H), 2,30 - 2,51 (m, 1H), 2,58 - 2,72 (m, 1H), 2,87 - 3,06 (m, 1H), 4,25 - 4,56 (m, 4H), 5,15 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,32 (br. s. ,1H), 11,02 (s, 1H); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 16,15, 22,51, 31,20, 42,77, 47,12, 51,56, 114,47, 117,11, 121,32, 121,83, 122,88, 123,61, 126,86, 130,22, 131,72, 142,35, 145,17, 150,10, 155,58, 170,99, 172,85; LCMS MH = 423; Anal. Calcd para $C_{22}H_{22}N_4O_5$ + 0,25 $CH_2Cl_2$: C, 60,23; H, 5,11; N, 12,63; Encontrado: C, 60,14; H, 5,43; N, 12,54.

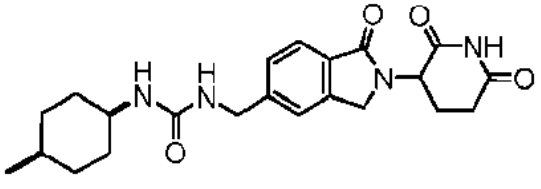
**5.36 1-(4-*terc*-Butil-ciclohexil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



A una suspensión agitada de 4-*terc*-butil-ciclohexilamina (0,20 g, 1,28 mmoles) en DMF (5 mL) a 40°C se añadió CDI (0,23 g, 1,40 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 min, seguido de la adición de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,47 g, 1,28 mmoles). El calentamiento se paró después de 1,5 hrs y la mezcla se agitó a RT durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,076 g, 13% de rendimiento):

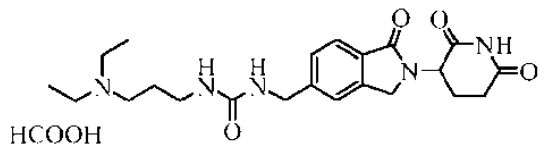
HPLC, Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 13,37 min (44,7%), 14,68 min (54,3%); pf, 182-184°C; $^{1}$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 0,83 (s, 9H, C$H_3$, C$H_3$, C$H_3$), 0,90 - 1,21 (m, 4H, C$H_2$, C$H_2$), 1,30 - 1,58 (m, 2H, CH*H*, CH*H*), 1,61 - 1,78 (m, 2H, CH*H,* CH*H*), 1,87 (br. s. ,1H, CH*H*), 1,95 - 2,06 (m, 1H, CH*H*), 2,28 - 2,47 (m, 1H, CH*H*), 2,63 (br. s. ,1H, CH*H*), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CH*H*), 3,78 y 3,27 (2s, 1H, C*H*), 4,23 - 4,50 (m, 4H, *C*$H_2$, C$H_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NC*H*), 5,79 - 6,12 (m, 1H, N*H*), 6,25 - 6,44 (m, 1H, N*H*), 7,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H, Ar*H*), 7,45 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H, ArH), 7,67 (dd, *J*= 4,1, 7,6 Hz, 1H, Ar*H*), 10,99 (s, 1H, N*H*); (Nota: $^{1}$H RMN mostró aproximadamente 55% a 45% de relación de isómeros); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$21,33, 22,49, 25,95, 27,38, 27,45, 31,02, 31,20, 32,06, 32,26, 33,76, 42,87, 43,43, 46,81, 47,10, 47,42, 48,69, 51,56, 121,76, 121,88, 122,83, 122,90, 126,81, 126,88, 130,11, 130,19, 142,29, 142,35, 145,36, 145,52, 157,35, 167,98, 170,99, 172,85. LC/MS $MH^+$ = 455; Anal. Calcd. Para $C_{25}H_{34}N_4O_4$ +0,7 $H_2O$: C, 64,27; H, 7,64; N, 11,99; Encontrado: C, 63,98; H, 7,98; N, 11,92.

**5.37 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-ciclohexil)-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



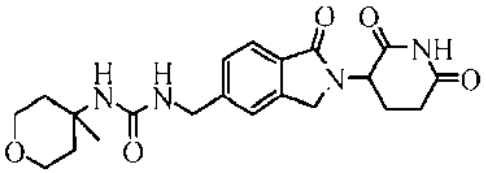
A una suspensión agitada de 4-metil-ciclohexilamina (mezcla de isómeros *cis*/*trans* 0,21 g, 1,86 mmoles) en DMF (10 mL) a 40°C se añadió CDI (0,33 g, 2,04 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 min, seguido de la adición de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,69 g, 1,86 mmoles). El calentamiento se paró después de 1,5 hrs y la mezcla se agitó a RT durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,14 g, 18% de rendimiento): HPLC, Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 25/75 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 11,33 min (59,1%), 12,41 min (39,7%); pf, 223-225°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 0,81 - 0,93 (m, 3H, C$H_3$), 0,95 - 1,35 (m, 3H, CH*H,* CH*H,* CH*H*), 1,37 - 1,57 (m, 4H, CH*H,* CH*H,* CH*H,*C*H*), 1,58 - 1,70 (m, 1H, CH*H*), 1,73 - 1,88 (m, 1H, CH*H*), 1,92 - 2,07 (m, 1H, CH*H*), 2,30 - 2,47 (m, 1H, CH*H*), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CH*H*), 2,83 - 3,00 (m, 1H, CH*H*), 3,20-3,75 (m, 1 H, C*H*), 4,21 - 4,51 (m, 4H, C$H_2$, C$H_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,1 Hz, 1H, NC*H*), 5,78 - 6,11 (m, 1H, N*H*), 6,24 - 6,40 (m, 1H, N*H*), 7,34 - 7,42 (m, 1H, Ar*H*), 7,42 - 7,50 (m, 1H, Ar*H*), 7,63 - 7,72 (m, 1H, Ar*H*), 10,98 (s, 1H, N*H*); (Nota: $^1$H RMN mostró aproximadamente 60% a 40% de relación de isómeros); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 21,47, 22,17, 22,49, 29,42, 29,77, 30,42, 31,20, 31,50, 33,28, 33,73, 42,86, 44,54, 47,09, 48,37, 51,56, 121,78, 122,87, 126,81, 130,16, 142,33, 145,44, 145,52, 157,33, 167,98, 170,99, 172,85; LC/MS $MH^+$ = 413; Anal. Calcd. Para $C_{22}H_{28}N_4O_4$ +0,4 $H_2O$: C, 63,23; H, 6,90; N, 13,41; Encontrado: C, 62,93; H, 6,92; N, 13,09.

**5.38 1-(3-Dietilamino-propil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea, sal del ácido fórmico**



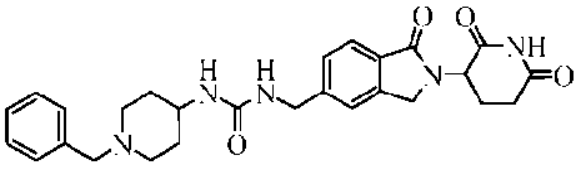

A la disolución de cloroformato de *para*-nitrofenilo (202 mg, 1 mmol) en $CH_3CN$ (5 mL) se añadió gota a gota a 0°C una disolución de *N,N*-dietil-propano-1,3-diamina (130 mg, 1 mmol) y DIPEA (0,082 mL, 1 mmol) en $CH_3CN$ (5 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,37 g, 1 mmol), seguido de DIPEA adicional (0,082 mL, 1 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante la noche a RT. A la mezcla se añadió 1N HCl (15 mL) y se filtró. El sólido resultante se purificó en HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (280 mg, 65% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% gradiente 100% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,46 min (97%); pf: 90-92°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, $CH_3$, $CH_3$), 1,58 (quin, *J* = 7,1 Hz, 2H, $CH_2$), 1,94 - 2,06 (m, 1H, CHH), 2,39 (qd, *J* = 4,5, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,55 - 2,73 (m, 7H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$, CHH), 2,83 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,05 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H, $CH_2$), 4,15 - 4,56 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,10 (dd, *J* = 5,1, 13,4 Hz, 1H, NCH), 6,17 (br.s ,1H, NH), 6,60 (s, 1H, NH), 7,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,45 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,25 (br. s. ,1H, HCOOH), 10,98 (br.s ,1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$10,25, 22,49, 26,14, 31,20, 37,39, 42,93, 46,11, 47,09, 51,56, 121,73, 122,81, 126,76, 130,13, 142,27, 145,54, 158,18, 167,99, 171,01, 172,86; LCMS $MH^+$ = 430; Anal. Calcd. para $C_{23}H_{33}N_5O_6$ +2 $H_2O$: C, 54,00; H, 7,29; N, 13,69; Encontrado: C, 54,04; H, 6,92; N, 13,63.

**5.39 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-3-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



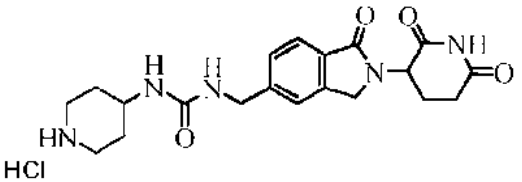
A la disolución de cloroformato de *para*-nitrofenilo (202 mg, 1 mmol) en $CH_3CN$ (5 mL) se añadió gota a gota a 0°C una disolución de 4-metil-tetrahidro-piran-4-ilamina (150 mg, 1 mmol) y DIPEA (0,082 mL, 1 mmol) en $CH_3CN$ (5 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,37 g, 1 mmol), seguido de DIPEA adicional (0,082 mL, 1 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante la noche a RT. A la mezcla se añadió 1N HCl (15 mL) y se filtró. El sólido resultante se purificó en HPLC preparativa para proporcionar un sólido. El sólido se recristalizó de DMF (1 mL) y agua (1 mL) para proporcionar el producto como un sólido blanco (55 mg, 12% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% gradiente 100% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 5,02 min (98%); pf: 158-160°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,29 (s, 3H, $CH_3$), 1,40 - 1,58 (m, 2H, CHH), 1,84 - 1,96 (m, 2H, CHH, CHH), 1,99 (s, 1H, CHH), 2,30 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,44 - 3,68 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,22 - 4,58 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,95 - 5,29 (m, 1H, NCH), 5,85 (s, 1H, NH), 6,08 - 6,52 (m, 1H, NH), 7,33 - 7,42 (m, 1H, Ar), 7,45 (s, 1H, Ar), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 22,48, 27,00, 31,20, 36,93, 42,58, 47,10, 48,85, 51,56, 62,92, 120,99, 121,67, 122,88, 126,69, 142,35, 145,48, 157,22, 167,98, 171,01, 172,86; LCMS $MH^+$ = 415; Anal. Calcd. para $C_{21}H_{26}N_4O_5$+0,5 $H_2O$: C, 59,56; H, 6,43; N, 13,23; Encontrado: C, 59,34; H, 6,35; N, 13,21.

**5.40 1-(1-Bencil-piperidin-4-il)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



A la disolución de cloroformato de *para*-nitrofenilo (202 mg, 1 mmol) en $CH_3CN$ (5 mL) se añadió gota a gota a 0°C una disolución de 4-amino-bencil-piperidina (190 mg, 1 mmol) y DIPEA (0,082 mL, 1 mmol) en $CH_3CN$ (5 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,37 g, 1 mmol), seguido de DIPEA adicional (0,082 mL, 1 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante la noche a RT. A la mezcla se añadió 1N HCl (15 mL) y se filtró. El sólido resultante se purificó en HPLC preparativa para proporcionar un sólido pegajoso. El sólido se disolvió en DMF (1 mL) y se añadió disolución saturada de $NaHCO_3$ gota a gota hasta que empezó a ocurrir la precipitación. Se mantuvo a RT durante 30 min y el sólido se filtró para proporcionar el producto como un sólido blanco (55 mg, 12% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% gradiente 100% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,64 min (99%); pf: 208-210°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,21 - 1,52 (m, 2H, CHH), 1,63 - 1,82 (m, 2H, CHH), 1,89 - 2,14 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,39 (d, $J$ = 13,6 Hz, 1H, CHH), 2,55 - 2,65 (m, 1H, CHH), 2,64 - 2,75 (m, 2H, CHH, CHH), 2,83 - 3,02 (m, 1H, CHH), 3,37 - 3,41 (m, 1H, CH), 3,43 (s, 2H, $CH_2$), 4,21 - 4,50 (m, 3H, $CH_2$, $CH_2$), 5,10 (dd, $J$ = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 5,94 (d, $J$= 7,9 Hz, 1H, NH), 6,34 (t, $J$ = 6,0 Hz, 1H, NH), 7,13 - 7,48 (m, 6H, Ar), 7,66 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H, Ar), 10,97 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$22,49, 31,20, 32,46, 42,86, 46,43, 47,09, 51,55, 51,90, 62,19, 121,78, 122,84, 126,79, 128,10, 128,69, 130,13, 138,64, 142,29, 145,44, 157,32, 167,96, 170,99, 172,85; LCMS $MH^+$ = 490; Anal. Calcd. para $C_{21}H_{26}N_4O_5$+0,5 $H_2O$: C, 59,56; H, 6,43; N, 13,23; Encontrado: C, 59,34; H, 6,35; N, 13,21.

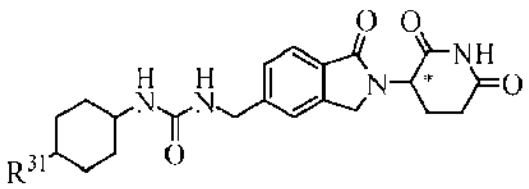
**5.41 1-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-3-piperidin-4-il-urea sal hidrocloruro (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



*Etapa 1.* Una mezcla de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (1,25 g, 3,39 mmoles) y CDI (0,61 g, 3,73 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a RT durante la noche. Después, se añadió éster de *terc*-butilo del ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (0,68 g, 3,39 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para proporcionar éster de *terc*-butilo del ácido 4-{3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-ureido}-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanquecino (0,46 g, 27% de rendimiento). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación. HPLC, Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,35 min (99,4%).

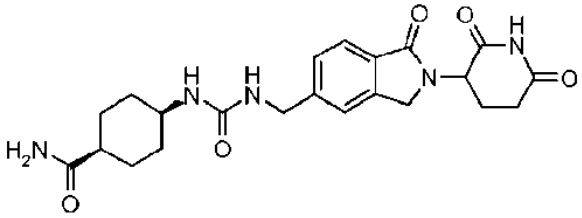
*Etapa 2*: Una mezcla de éster de *terc*-butilo del ácido 4-{3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-ureido}-piperidina-1-carboxílico (0,45 g, 0,90 mmoles) en 2 M hidrocloruro en dietil éter (30 mL, 9,01 mmoles) se agitó durante la noche. La suspensión blanca se filtró y se lavó con dietil éter. El sólido blanco resultante se agitó en acetonitrilo (80 mL) a 50°C durante la noche. La suspensión se filtró, se lavó con acetonitrilo, y se secó en vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,34 g, 86% de rendimiento): HPLC: Waters Xterra $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 5/95 $CH_3CN$/0,1% $HCOONH_4$ gradiente a 95/5 en 5 min, mantenido 5 min, 3,10 min (95,1%); pf, 340-342°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,46 - 1,65 (m, 2H, CH*H,* CH*H*), 1,85 - 2,05 (m, 3H, CH*H,* CH*H*, CH*H*), 2,30 - 2,47 (m, 1H, CH*H*), 2,55 - 2,67 (m, 1H, CH*H*), 2,83 - 3,03 (m, 3H, CH*H,* CH*H,* CH*H*), 3,15 - 3,27 (m, 2H, CH*H,* CH*H*), 3,59 - 3,77 (m, 1H, C*H*), 4,23 - 4,51 (m, 4H, C$H_2$, C$H_2$), 5,11 (dd, $J$ = 4,9, 13,2 Hz, 1H, NC*H*), 6,40 - 6,57 (m, 2H, N*H*, N*H*), 7,39 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H, Ar*H*), 7,45 (s, 1H, Ar*H*), 7,67 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H, Ar*H*), 8,75 (br. s. ,2H, Cl$H_2$N), 10,98 (s, 1H, N*H*); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 22,49, 28,92, 31,20, 41,96, 42,82, 43,95, 47,09, 51,55, 121,76, 122,84, 126,76, 130,14, 142,29, 145,35, 157,32, 167,98, 171,01, 172,87; LC/MS $MH^+$ = 400; Anal. Calcd. Para $C_{20}H_{26}N_5O_4Cl$ +1,7 $H_2O$: C, 51,49; H, 6,35; N, 15,01; Cl, 7,60; Encontrado: C, 51,18; H, 6,15; N, 14,90; Cl, 7,51.

**5.42 Compuestos isoindolina (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



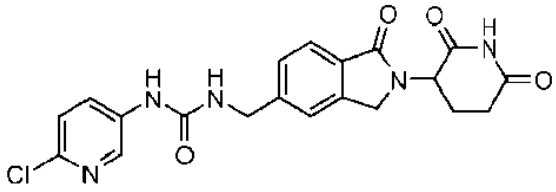
Los compuestos isoindolina mostrados anteriormente se preparan usando el procedimiento como se describe en la Sección 5.15.

**5.43 Amida del ácido 4-{3-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-ureido}-ciclohexanocarboxílico (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



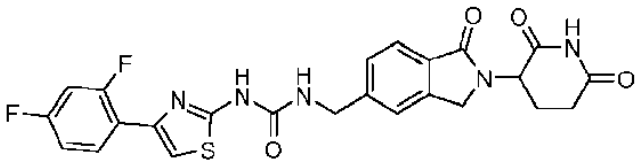
A la disolución de cloroformato de para-nitro-fenilo (200 mg, 1 mmol) en $CH_3CN$ (5 mL), se añadió la disolución en $CH_3CN$ (5 mL) de amida del ácido 4-Amino-ciclohexanocarboxílico (210 mg, 1 mmol) y DIPEA (0,3 mL, 2 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,37 g, 1 mmol), seguido de DIPEA adicional (0,15 mL, 1 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a continuación. El filtrado se purificó en HPLC-prep para proporcionar amida del ácido 4-{3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-ureido}-ciclohexanocarboxílico como un sólido blanco (130 mg, 30% de rendimiento). HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% grad 95% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$,: $t_R$ =4,78 min (92%); pf: 195-197°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,32 - 1,73 (m, 8H, CHH+CHH+CHH+CHH), 1,97 (br. S. ,1H, CHH), 2,09 - 2,21 (m, 1H, CHH), 2,40 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H, CHH), 2,62 (br. S. ,1H, CHH), 2,80 - 3,03 (m, 1H, CHH), 3,70 (br. S. ,1H, CHH), 4,18 - 4,58 (m, 4H, $CH_2$ + $CH_2$), 5,11 (dd, 1H, CHN), 6,15 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, NH), 6,38 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 6,67 (br. S. ,1H, NH), 7,19 (br. S. ,1H, NH), 7,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,45 (s, 1H, Ar), 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 10,98 (br. S. ,1H, NH);$^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 0,03, 22,42, 24,06, 24,19, 29,73, 41,73, 42,79, 44,16, 47,03, 51,49, 121,68, 122,80, 126,71, 130,09, 142,26, 145,37, 157,28, 163,37, 167,89, 170,92, 172,78, 176,83; LC-MS:442; Anal Calcd para $C_{22}H_{27}N_5O_5$ +0,5 HCOOH+ 1 $H_2O$ + 0,2 $CH_3CN$: C, 56,05; H, 6,21; N, 14,84; Encontrado: C, 55,70; H, 6,46; N, 14,78.

**5.44 1-(6-Cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



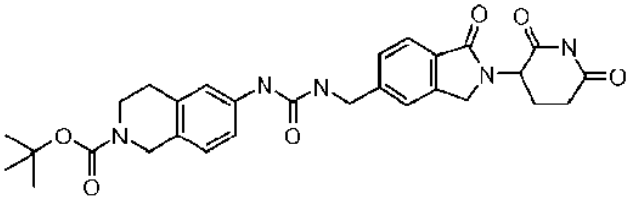
A una suspensión de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,37 g, 1 mmol) en DMF (3 mL) se añadió carbonil diimidazol (162 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 5-Amino-2-cloropiridina (128,5 mg, 1 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y la mezcla resultante se purificó en una columna de gel de sílice eluída con cloruro de metileno y metanol para proporcionar 11-(6-cloro-piridin-3-il)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanquecino (20 mg, 5% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% grad 95% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, $t_R$ = 5,43 min (97%); pf: 224-226°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,89 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,44 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,83 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,20 - 4,57 (m, 4H, $CH_2$,$CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, NCH), 6,99 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H, NH), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,52 (s, 1H, Ar), 7,70 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,95 (dd, *J* = 2,8, 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar), 9,03 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,49, 31,18, 42,86, 47,12, 51,58, 121,91, 122,94, 123,89, 126,92, 128,37, 130,42, 136,75, 139,04, 142,39, 144,50, 154,97, 167,93, 171,01, 172,86, 215,61; LC-MS:428; Anal Calcd para $C_{20}H_{18}N_5O_4Cl$ +0,1 $H_2O$ C, 55,91; H, 4,27; N,16,30; Cl, 8,25; Encontrado: C, 56,31; H, 4,51; N, 15,92; Cl, 8,47.

**5.45 1-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



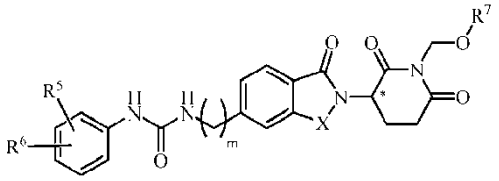
Una mezcla de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,40 g, 1,1 mmoles) y CDI (0,18 g, 1,1 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18h. A la mezcla se añadió 4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-ilamina (0,23 g, 1,1 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 días. A la mezcla se añadió agua (25 mL) y acetato de etilo (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 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-[4-(2,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (70 mg, 13% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry C18, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH3CN/0,1% H3PO4, 6,43 min (97,7%); pf: 264-266°C; 1H RMN (DMSO-d6) 1,93 - 2,05 (m, 1H, CHH), 2,30 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,00 (m, 1H, CHH), 4,32 (d, J = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,41 - 4,54 (m, 3H, CH2, CHH), 5,11 (dd, J = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,09 - 7,24 (m, 2H, Ar, NH), 7,28 - 7,41 (m, 2H, Ar), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, Ar), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,93 - 8,10 (m, 1H, Ar), 10,85 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); 13C RMN (DMSO-d6) 22,48, 31,18, 42,94, 47,12, 51,57, 104,54 (t, JC-F = 26,4 Hz), 110,67 (d, JC-F = 14,3 Hz), 111,81 (dd, JC-F = 3,3, 20,9 Hz), 118,91 (dd, JC-F = 2,8, 11,6 Hz), 121,95, 123,03, 126,95, 130,29 (dd, JC-F = 4,4, 9,9 Hz), 130,49, 141,44, 142,45, 143,95, 154,02, 159,48 (dd, JC-F = 252,2, 12,1 Hz), 159,36, 161,24 (dd, JC-F = 246,9, 13. 2 Hz), 167,88, 170,98, 172,85; LCMS MH = 512; Anal. Calcd para C24H19N5O4F2S: C, 56,36; H, 3,74; N, 13,69; Encontrado: C, 56,16; H, 3,80; N, 14,07.

**5.46 Éster de terc-butilo del ácido 6-{3-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-ureido}-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Se suspendieron metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,11 g, 3,0 mmoles) y 1,1'-Carbonildiimidazol (535 mg, 3,3 mmoles) en DMF seco (20 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 24 h. Mientras se agitaba, una parte de la mezcla de reacción (6,7 mL, ~1 mmol) se transfirió a un vial que contenía 6-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (273 mg, 1,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt durante la noche y el progreso de la reacción se monitorizó por LCMS. Después de 48 h, se transfirió 6-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo adicional (50 mg, 0,2 mmoles) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante otras 24 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acídico y agua. Los volátiles se eliminaron in vacuo y el residuo se disolvió en DMF y se purificó usando C-18 HPLC preparativa para proporcionar éster de terc-butilo del ácido 6-{3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-ureido}-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico como un sólido blanco (290 mg, 53% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 5,02 min (96,5%); pf: 230-232°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,42 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 1,90 - 2,11 (m, 1H, CHH), 2,23 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H, CHH), 2,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, $CH_2$), 2,81 - 3,06 (m, 1H, CHH), 3,51 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, $CH_2$), 4,18 - 4,58 (m, 6H, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,72 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,27 (br. s. ,1H, Ar), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,56 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,46, 28,07, 28,44, 31,16, 41,51, 42,75, 45,04, 47,08, 51,55, 78,81, 116,01, 117,49, 121,87, 122,90, 126,20, 126,36, 126,88, 130,25, 134,70, 138,56, 142,35, 144,86, 153,97, 155,21, 167,93, 170,96, 172,83; LCMS: MH = 548; Anal Calcd para $C_{29}H_{33}N_5O_6$ + 1,1 $H_2O$: C, 61,39; H, 6,25; N, 12,34. Encontrado: C, 61,38; H, 6,11; N, 12,29.

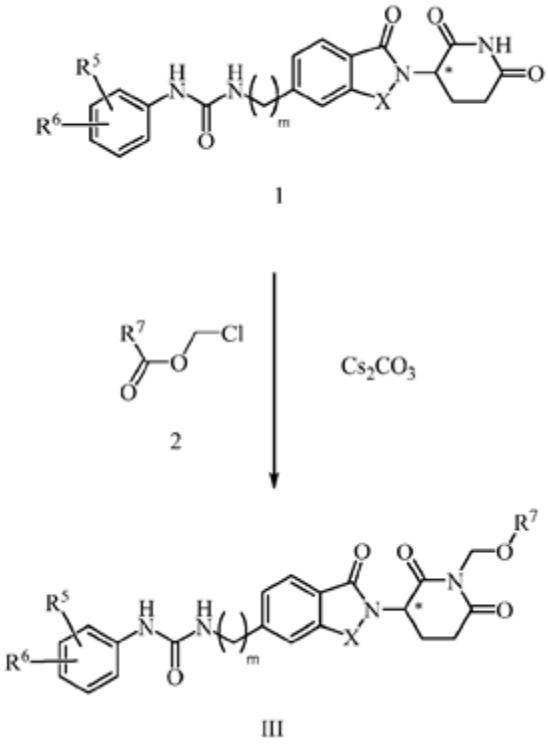
**5.47 Compuestos isoindolina de Fórmula III (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



(III)

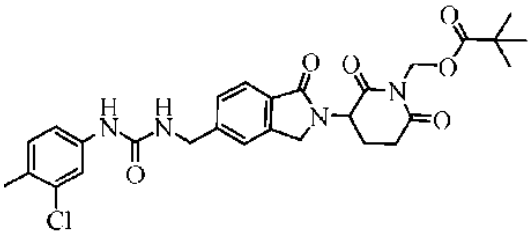
Los compuestos isoindolina de Fórmula III se preparan como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1




A una disolución de la 5-aminometilisoindolinona glutarimida **1** (1,134 mmoles) en DMF seco (10 mL) se añade $Cs_2CO_3$ (406 mg, 1,248 mmoles). Después de 5 minutos de agitación, se añade un reactivo clorometoxicarbonilo apropiado **2** (1,248 mmoles) y la mezcla resultante se agita a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se neutraliza con 0,5N HCl y después se concentra a sequedad *in vacuo*. El residuo se purifica por HPLC preparativa, seguido de la eliminación de los grupos protectores, si es necesario, en condiciones estándar para rendir un compuesto de Fórmula III.

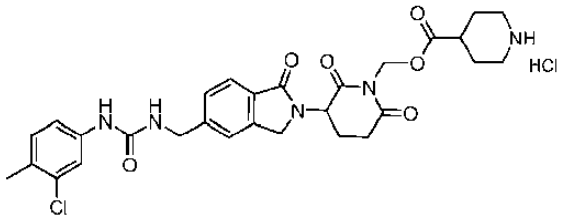
**5.48 Éster de 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



A una disolución de 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-urea (500 mg, 1,134 mmoles) en DMF seco (10 mL) se añadió $Cs_2CO_3$ (406 mg, 1,248 mmoles). Después de 5 minutos de agitación, se añadió pivalato de clorometilo (188 mg, 1,248 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con 0,5N HCl y después se concentró a sequedad *in vacuo.* El residuo se disolvió en acetonitrilo y se añadió agua lentamente resultando en la formación de un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se disolvió en DMF para purificación en una columna C-18 de HPLC preparativa (50/50 $CH_3CN$/agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron *in vacuo* para eliminar la mayor parte del $CH_3CN$, y después se liofilizaron para proporcionar el producto como un sólido

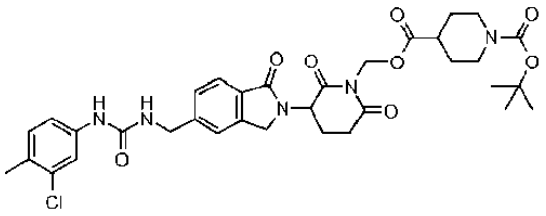
blanco (81 mg, 13% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 55/45 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 4,58 min (97,2%); pf: 155-157°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 0,95 - 1,23 (m, 9H, $^t$Bu), 1,96 - 2,15 (m, 1H, CH), 2,23 (s, 3H, $CH_3$), 2,31 - 2,47 (m, 1H, CH), 2,83 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H, CH), 3,00 - 3,22 (m, 1H, CH), 4,17 - 4,60 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,30 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,47 - 5,83 (m, 2H, $CH_2$), 6,79 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, $CH_2NH$), 7,02 - 7,28 (m, 2H, Ar), 7,36 - 7,60 (m, 2H, Ar), 7,60 - 7,86 (m, 2H, Ar), 8,74 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 18,73, 21,56, 26,62, 31,21, 38,21, 42,79, 47,04, 52,01, 63,39, 116,45, 117,66, 121,95, 123,01, 126,98, 127,42, 130,11, 131,00, 132,99, 139,58, 142,36, 144,87, 155,07, 167,96, 170,13, 171,23, 176,51; LCMS: $MH^+$ = 555, 557; Anal. Calcd. para $C_{28}H_{31}ClN_4O_6$ + 0,2 $H_2O$: C, 60,20; H, 5,67; N, 10,03; Cl, 6,35; Encontrado: C, 60,20; H, 5,74; N, 9,94; Cl, 6,39.

**5.49 Hidrocloruro de piperidina-4-carboxilato de (3-(5-((3-(3-Cloro-4-metilfenil)ureido)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-ilmetilo (Ejemplo descrito sólo para referencia)**

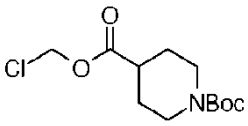


A 4-(3-(5-((3-(3-cloro-4-metilfenil)ureido)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (300 mg, 0,44 mmoles, obtenido como se describe en el ejemplo previo) se añadió 2 N HCl en $Et_2O$ (15 mL). La suspensión de sólidos se agitó vigorosamente durante 2 h a rt. El sólido se filtró, se lavó con $Et_2O$ copioso, y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar hidrocloruro de piperidina-4-carboxilato de (3-(5-((3-(3-cloro-4-metilfenil)ureido)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo como un sólido blanco (285 mg, 105% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 3,26 min (98,2%); pf: 234-236°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,62 - 1,81 (m, 2H, CHH, CHH), 1,87 - 2,01 (m, 2H, CHH, CHH), 2,02 - 2,16 (m, 1H, CHH), 2,16 - 2,29 (m, 3H, $CH_3$), 2,32 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,59 - 2,76 (m, 1H, CHH), 2,77 - 2,99 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 3,00 - 3,28 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 4,15 - 4,66 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,26 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,55 - 5,80 (m, 2H, $CH_2O$), 7,02 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,09 - 7,29 (m, 2H, Ar), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, Ar), 7,62 - 7,82 (m, 2H, Ar), 8,41 - 8,96 (m, 2H, NH, NH), 9,09 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 18,73, 21,46, 24,31, 31,24, 37,30, 42,00, 42,73, 47,20, 52,09, 63,40, 116,31, 117,50, 121,91, 122,99, 126,97, 127,27, 130,09, 130,99, 132,96, 139,69, 142,38, 144,94, 155,21, 167,96, 170,19, 171,29, 172,20; LCMS: MH = 582, 584; Anal Calcd para $C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_6$ + 1,6$H_2O$ + 0,6 HCl + 0,2 $Et_2O$ + 0,4 $^t$BuCl: C, 53,35; H, 6,05; N, 9,91; Cl, 13,04. Encontrado: C, 53,13; H, 6,06; N, 9,70; Cl, 13,25.

**5.50 4-(3-(5-((3-(3-cloro-4-metilfenil)ureido)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



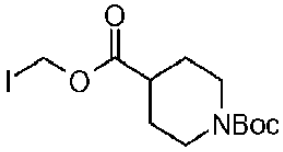
***Etapa 1*: 4-Clorometil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo**



A una mezcla de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (3 g, 13,1 mmoles) en diclorometano (40 mL) y agua (50 mL) se añadió $NaHCO_3$ (4,4 g, 52,3 mmoles) y sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio (444 mg, 1,3 mmoles). Después de agitar la mezcla en un baño de hielo a 0°C durante ~10 min, se añadió gota a gota clorosulfato de clorometilo (2,59 g, 15,7 mmoles) en 10 mL de diclorometano. La mezcla se dejó calentar hasta rt y se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla se transfirió a un embudo de separación con diclorometano y agua (200 mL, cada uno). La capa orgánica se lavó con agua adicional y salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró in vacuo para proporcionar 4-clorometil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo como un aceite claro (3,5 g, 96% de rendimiento). Este material se usó sin más purificación. $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,26 - 1,48 (m, 11H, CHH, CHH, tercBu), 1,83 (dd, *J* = 3,0, 13,2 Hz, 2H, CHH, CHH), 2,58 - 2,75 (m, 1H, CH), 2,74 - 2,99 (m, 2H, CHH,

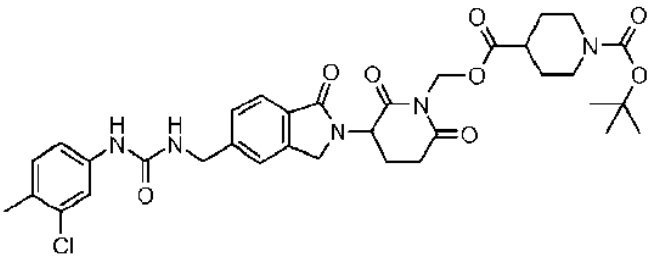
CHH), 3,61 - 4,02 (m, 2H, CHH, CHH), 5,87 (s, 2H, $CH_2O$); $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 27,16, 27,98, 39,58, 42,35, 69,41, 78,67, 153,75, 172,25; LCMS: MH = 278.

***Etapa 2*: 4-Yodometil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo**



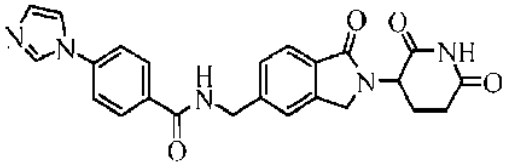

A una disolución de NaI (1,6 g, 11,09 mmoles) en acetonitrilo seco (8 mL) se añadió gota a gota 4-clorometil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (2,8 g, 10,08 mmoles) en 2 mL de acetonitrilo. La mezcla se volvió naranja oscura y se agitó a rt en oscuridad durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar NaCl y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo remanente se repartió entre DCM y disolución ac al 5% de $NaHSO_3$. La capa orgánica se lavó con agua adicional y salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró in vacuo para proporcionar 4-yodometil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo como un aceite amarillo claro (3,5 g, 94%). Los intentos de caracterización por RMN en DMSO-$d_6$ resultaron en una rápida descomposición. El material se almacenó en oscuridad a -20°C para minimizar la descomposición antes del uso adicional. LCMS: MH = 370.

***Etapa 3*: 4-(3-(5-((3-(3-cloro-4-metilfenil)ureido)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo**




Se agitaron 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (400 mg, 0,907 mmoles) y NaH (43,5 mg, 1,82 mmoles) en DMF seco (15 mL) durante ~ 10 min. A la mezcla se añadió 4-yodometil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (402 mg, 1,09 mmoles) y la reacción se agitó en oscuridad a rt durante 2 h. La reacción se paró con ácido acético (5 mL) y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc (100 mL, cada uno). La capa orgánica separada se lavó con agua adicional y salmuera, se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró in vacuo para proporcionar 1,4 gm de un sólido amarillento que se disolvió en DMF para purificación en una columna C-18 de HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron *in vacuo* para eliminar la mayor parte del $CH_3CN$, y después se liofilizaron para proporcionar 4-(3-(5-((3-(3-cloro-4-metilfenil)ureido)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo como un sólido blanco (380 mg, 49% de rendimiento teórico de dos operaciones separadas que se combinaron antes de HPLC prep). HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 55/45 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 5,82 min (99,4%); pf: 157-159°C; $^1H$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,23 - 1,51 (m, 11H, $(CH_3)_3$, CHH, CHH), 1,68 - 1,84 (m, 2H, CHH, CHH), 1,97 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,15 - 2,31 (m, 4H, $CH_3$, CH), 2,32 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,68 - 2,94 (m, 3H, CHH, CHH, CHH), 2,98 - 3,21 (m, 1H, CHH), 3,69 - 3,89 (m, 2H, CHH, CHH), 4,20 - 4,57 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,27 (dd, *J* = 5,0, 13,3 Hz, 1H, CH), 5,53 - 5,73 (m, 2H, $CH_2O$), 6,81 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,06 - 7,24 (m, 2H, Ar), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, NH), 7,67 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,76 (s, 1H, NH); $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 18,66, 21,39, 27,38, 27,97, 31,16, 42,72, 47,08, 51,98, 63,15, 78,60, 116,37, 117,60, 121,88, 122,93, 126,91, 127,34, 130,06, 130,94, 132,91, 139,52, 142,32, 144,82, 153,74, 155,01, 167,90, 170,11, 171,18, 172,97 (dos señales de $^{13}C$ que surgen del anillo piperidina no se observan debido a la superposición con DMSO-$d_6$); LCMS: MH = 682, 684; Anal Calcd para $C_{34}H_{40}ClN_5O_8$ + 1,0 $H_2O$: C, 58,32; H, 6,05; N, 10,00; Cl, 5,06. Encontrado: C, 58,41; H, 5,93; N, 9,96; Cl, 5,22.

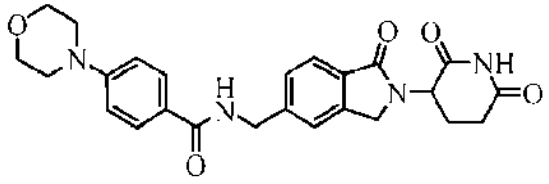
**5.51 *N*-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-4-imidazol-1-il-benzamida (Ejemplo descrito sólo para referencia)**




Una mezcla de ácido 4-imidazol-1-il-benzoico (0,21 g, 1,1 mmoles) y CDI (0,19 g, 1,2 mmoles) en DMF (14 mL) se agitó a 40°C durante 2 hrs. A la suspensión se añadió 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-

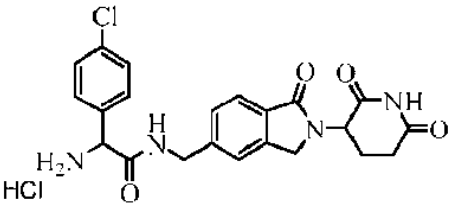
diona sal del ácido metanosulfónico (0,40 g, 1,1 mmoles) y la mezcla se agitó a 40°C durante 20 hrs. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 min. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 mL), acetato de etilo (20 mL), y agua (20 mL) para proporcionar el producto como un sólido blanco (340 mg, 71% de rendimiento): HPLC: Waters Xterra $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% gradiente 95% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% $NH_4OOCH$, 3,92 min (99,0%); pf: 268-270°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,24 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,02 (m, 1H, CHH), 4,31 *(d, J*= 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,45 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H,NCH), 7,14 (s, 1H, Ar), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,56 (s, 1H, Ar), 7,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,77 - 7,91 (m, 3H, Ar), 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 8,39 (s, 1H, Ar), 9,24 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 10,98 (br.s. ,1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 22,49, 31,20, 42,79, 47,13, 51,58, 117,78, 119,59, 122,10, 122,97, 127,08, 129,02, 130,20, 130,39, 132,07, 135,60, 138,99, 142,40, 143,83, 165,25, 167,92, 170,99, 172,86; LCMS: $MH^+$ = 444; Anal. Calcd. para $C_{24}H_{21}N_5O_4$ + 1,5 $H_2O$: C, 61,27; H, 5,14; N, 14,89; Encontrado: C, 61,03; H, 4,93; N, 14,75.

**5.52 *N*-[2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-4-morfolin-4-il-benzamida (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Una mezcla de ácido 4-morfolin-4-il-benzoico (0,22 g, 1,1 mmoles) y CDI (0,19 g, 1,2 mmoles) en DMF (4 mL) se agitó a 40°C durante 2 hrs. A la suspensión se añadió 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,40 g, 1,1 mmoles) y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 hrs. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 min. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua (20 mL), acetato de etilo (20 mL), y agua (20 mL) para proporcionar el producto como un sólido blanco (370 mg, 74% de rendimiento): HPLC: Waters Xterra $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 5% gradiente 95% en 5 min, $CH_3CN$/0,1% NH4OOCH, 1,10 min (96,5%); pf: 275-277°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 2,00 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, CHH), 2,38 (m, 1H, CHH), 2,54 - 2,66 (m, 1H, CHH), 2,81 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,15 - 3,28 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 3,65 - 3,80 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,30 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,44 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, CHH), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, $CH_2$), 5,10 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 6,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, Ar), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,51 (s, 1H, Ar), 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,81 *(d, J*= 8,9 Hz, 2H, Ar), 8,88 (s, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 22,46, 31,15, 42,54, 47,07, 47,33, 51,53, 65,86, 113,40, 121,96, 122,86, 123,72, 126,99, 128,50, 130,24, 142,31, 144,38, 152,95, 165,87, 167,91, 170,96, 172,83; LCMS: $MH^+$ = 463; Anal. Calcd. para $C_{25}H_{26}N_4O_5$ + 0,6 $H_2O$: C, 63,44; H, 5,79; N, 11,84; Encontrado: C, 63,19; H, 5,42; N, 12,09.

**5.53 Hidrocloruro de 2-Amino-2-(4-clorofenil)-*N*-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida (Ejemplo descrito sólo para referencia)**

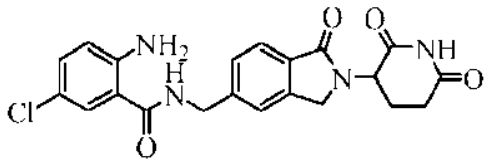


*Etapa 1*: A una disolución agitada de *N*-Boc-(4'-clorofenil) glicina (1,16 g, 4,10 mmoles) en DMF (20 mL) se añadió CDI (0,69 g, 4,30 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 40°C durante 2 hrs. Se añadió hidrocloruro de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,50 g, 4,10 mmoles). Después de 3,5 hrs a 40°C, se añadió agua (70 mL). El sólido precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua (3 x 20 mL), y se secó *in vacuo* para rendir 1-(4-clorofenil)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilamino)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo como un sólido blanco (1,77 g, 80% de rendimiento). El producto crudo se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

*Etapa 2*: A una disolución agitada de 1-(4-clorofenil)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilamino)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo (0,84 g, 1,50 mmoles) en EtOAc (35 mL) se añadió una disolución de HCl diluido (2N en éter, 30 mL). Después de 3 días, el sólido se aisló por filtración, se lavó con éter (3 X 10 mL), y se secó *in vacuo.* El sólido se disolvió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La fase acuosa se concentró y el residuo se trituró con éter durante 1 hr. El producto se aisló por filtración y se secó *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,65 g, 88% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente:$CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$:10/90 a 90/10 en 10 min, 90/10 (5 min): 4,91 min (98,00%); pf: 255-257°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,93 - 2,09 (m, 1H, CHH), 2,39 (qd, *J* = 4,4, 13,1 Hz, 1H, CHH), 2,54 - 2,69 (m, 1H, CHH), 2,82 - 3,03 (m, 1H, CHH), 4,24 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H, CHH), 4,30 - 4,54 (m, 3H, $CH_2$, CHH), 5,02 - 5,19 (m, 2H, CH, CH), 7,22

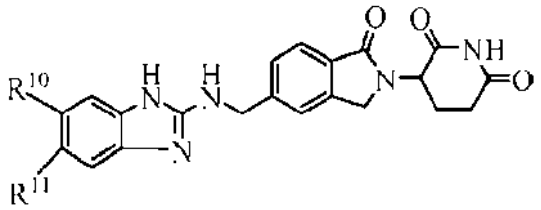
- 7,41 (m, 2H, Ar), 7,47 - 7,71 (m, 5H, Ar), 9,35 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 22,48, 31,20, 42,26, 47,03, 51,59, 54,80, 121,89, 121,96, 122,85, 126,97, 128,80, 129,81, 130,49, 133,02, 133,99, 142,27, 142,70, 167,22, 167,82, 170,98, 172,85; LCMS: $MH^+$ = 441/443; Anal. Calcd. para $C_{22}H_{22}N_4O_4Cl_2$ + 0,6 $H_2O$: C, 54,13; H, 4,79; N, 11,48; Encontrado: C, 53,89; H, 4,82; N, 11,60.

**5.54 2-Amino-5-cloro-*N*-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



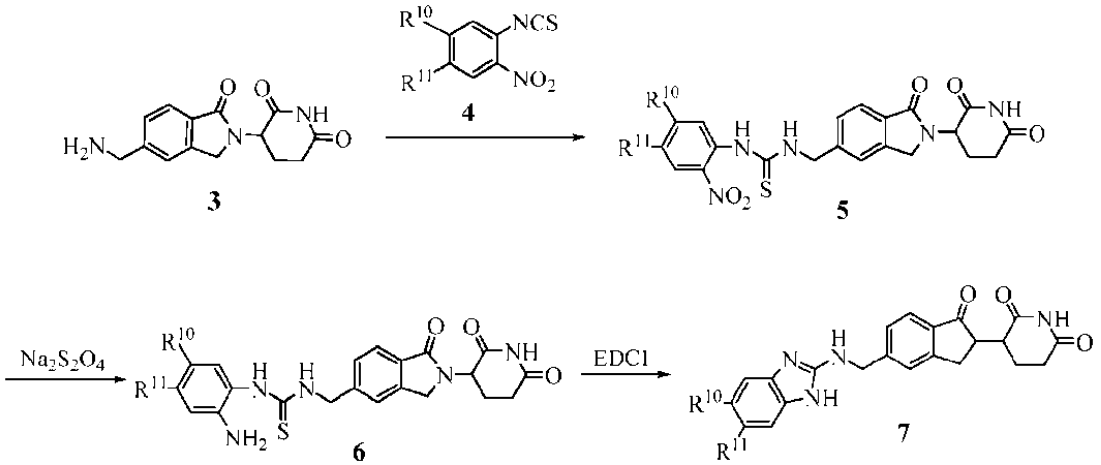
Se añadió DIPEA (1,46 mL, 8,12 mmoles) a una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,0 g, 2,71 mmoles) y anhídrido 5-cloro-isatoico **3** (0,535 g, 2,71 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 14 hrs, momento en el cual el análisis de LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua a la suspensión de sólidos y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua adicional, y se secó *in vacuo* para proporcionar el producto como un sólido blanco (860 mg, 74% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 6,30 min (98,7%); pf: 242-244°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,79 - 2,16 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,46 (m, 1H, CHH), 2,60 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H, CHH), 2,74 - 3,08 (m, 1H, CHH), 4,08 - 4,69 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,60 (s, 2H, $NH_2$), 6,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,18 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, Ar), 7,59 - 7,76 (m, 2H, Ar), 9,01 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, NH), 10,98 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 22,51, 31,20, 42,44, 47,12, 51,56, 114,81, 117,71, 118,12, 122,07, 122,91, 127,07, 127,33, 130,35, 131,60, 142,38, 143,92, 148,78, 167,67, 167,92, 170,98, 172,85; LCMS: $MH^+$ = 427, 429; Anal. Calcd. para $C_{21}H_{19}ClN_4O_4$+ 0,2 $H_2O$: C, 58,73; H, 4,32; N, 13,05; Encontrado: C, 58,68; H, 4,26; N, 12,80.

**5.55 Compuestos isoindolina (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Los compuestos isoindolina mostrados anteriormente se preparan como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



*Etapa 1*: Se añade DIPEA (2,0 mmoles, 2 eq.) a una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona **3** (0,26 g, 1,0 mmol) y un nitrofenilisotiocianato apropiado **4** (1,1 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agita a RT durante 12 hrs. Se añade una disolución 1N HCl (10 mL) y el sólido formado se filtra, se lava con agua adicional, y se seca para proporcionar 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(2-nitrofenil)tiourea sustituida **5.**

*Etapa 2*: A una mezcla agitada de este intermedio **5** (1,0 mmol) en EtOH (10 mL) se añade una disolución de ditionito de sodio (1,74 g, 10 mmoles) en agua (10 mL). La mezcla se calienta a 60°C durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentra a sequedad para rendir el compuesto **6,** que se usa directamente en la etapa siguiente sin más purificación.

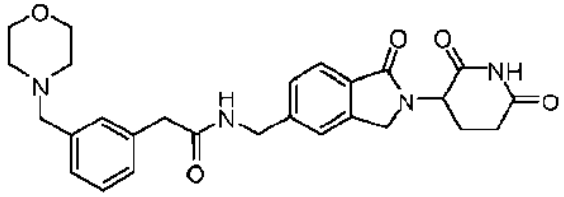
*Etapa 3:* El compuesto **6** se suspende en DMF y se añade EDCI (0,19 g, 1,0 mmol). La mezcla se agita durante la noche y la mezcla de reacción se para por la adición de ácido acético (2 mL). El producto crudo se purifica usando HPLC preparativa para proporcionar un compuesto **7**.

**5.56 Compuestos Isoindolina (Ejemplos descritos sólo para referencia)**

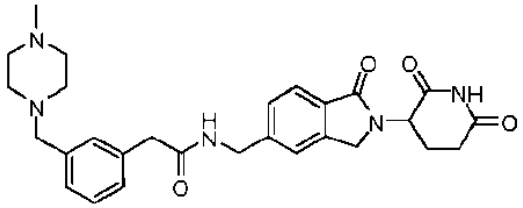
Según los procedimientos proporcionados en las Secciones 5.34-5.35, 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)urea se prepara empezando a partir de 4,5-dimetil-2-nitrofenol.

*Procedimiento General A:* Una mezcla del material de partida ácido carboxílico apropiado (2,0 mmoles) y CDI (0,32 g, 2,0 mmoles) en DMF (30 mL) se agita durante 2 horas a 40°C, y después se añade metanosulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,74 g, 2,0 mmoles), y la agitación continúa durante 24 horas. La mezcla se evapora al vacío, y el residuo se purifica por HPLC preparativa.

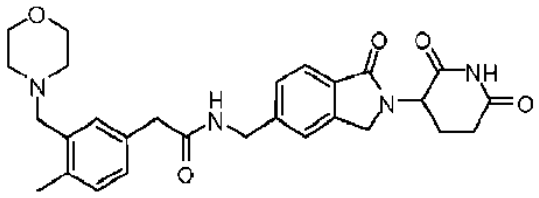
Usando el *Procedimiento General A,* se preparan los compuestos siguientes:



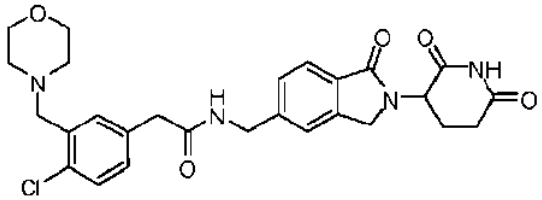
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-morfolinometil)fenil)acetamida;



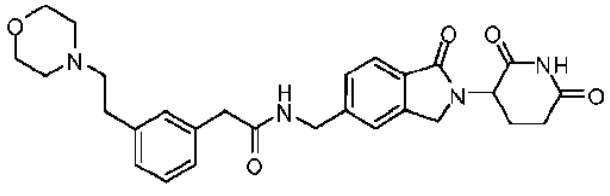
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetamida;



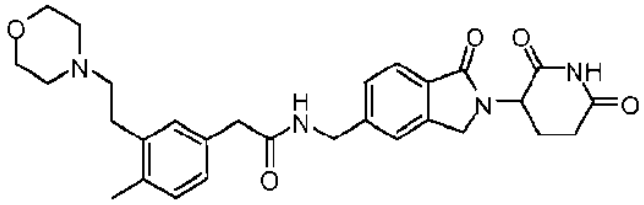
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-metil-3-(morfolinometil)fenil)acetamida;



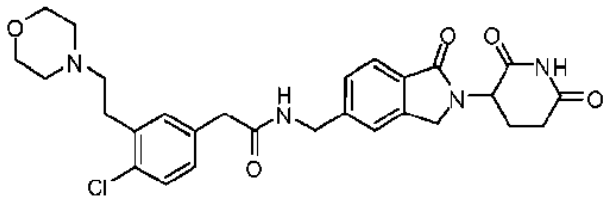
2-(4-cloro-3-(morfolinometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida;



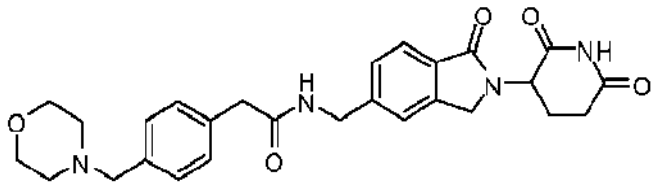
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-(2-morfolinoetil)fenil)acetamida;



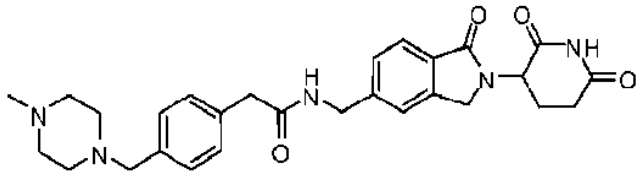
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-metil-3-(2-morfolinoetil)fenil)acetamida;



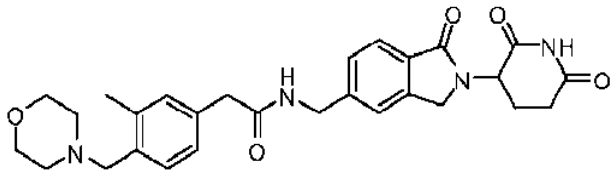
2-(4-cloro-3-(2-morfolinoetil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida;



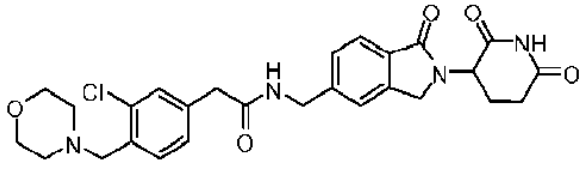
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(morfolinometil)fenil)acetamida;



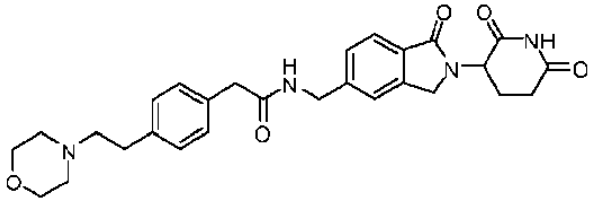
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetamida;



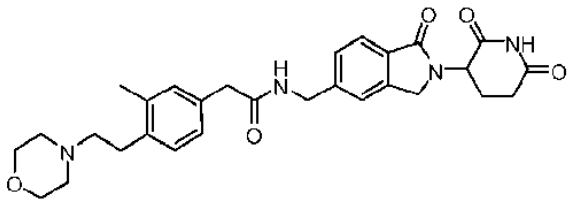
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-metil-4-(morfolinometil)fenil)acetamida;



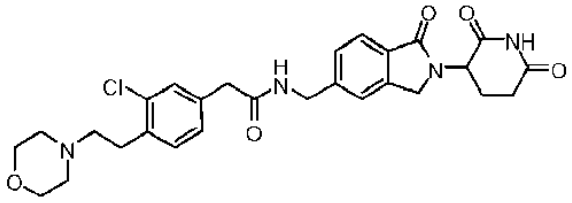
2-(3-cloro-4-(morfolinometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida;



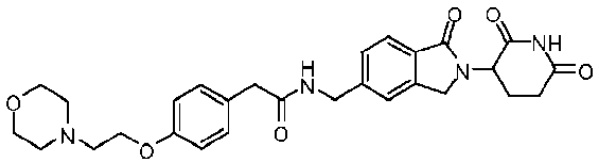
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(2-morfolinoetil)fenil)acetamida;



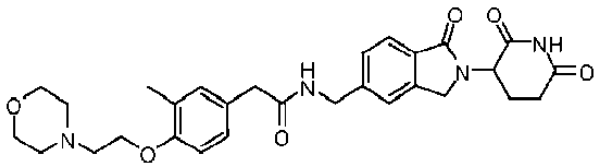
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-metil-4-(2-morfolinoetil)fenil)acetamida;



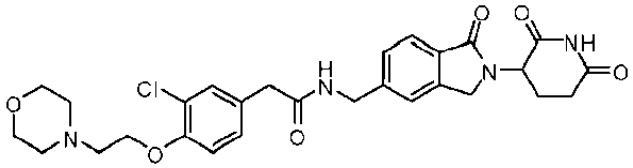
2-(3-cloro-4-(2-morfolinoetil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida;



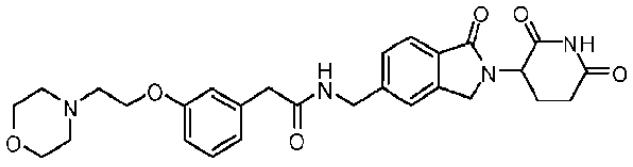
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida;



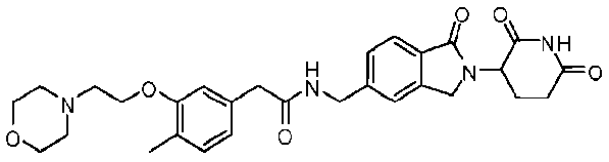
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida;



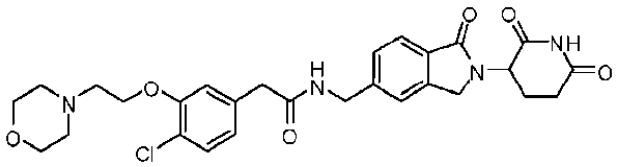
2-(3-cloro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida;



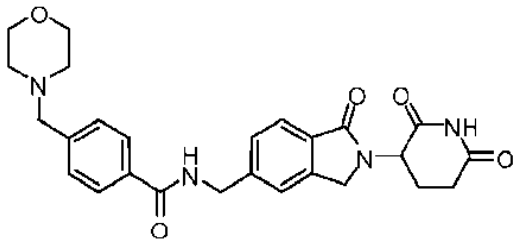
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida;



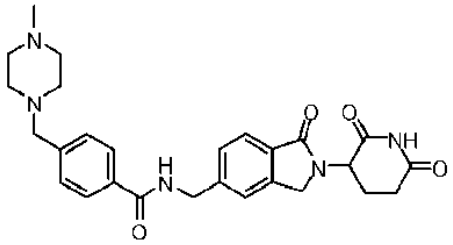
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(4-metil-3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida;



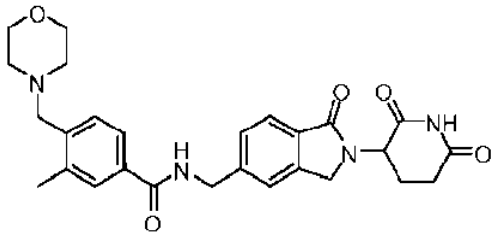
2-(4-cloro-3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)acetamida;



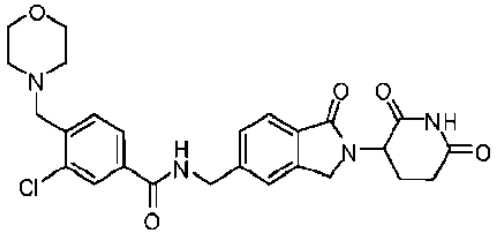
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-(morfolinometil)benzamida;



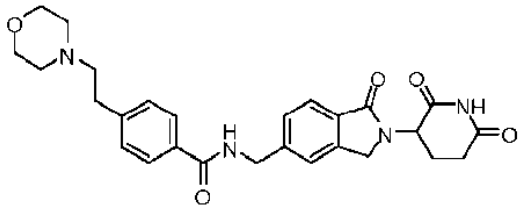
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida;



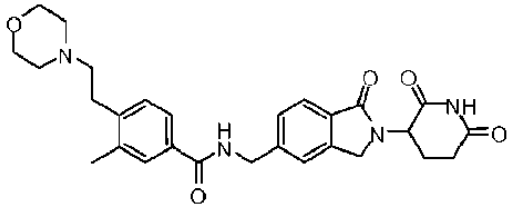
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-metil-4-(morfolinometil)benzamida;



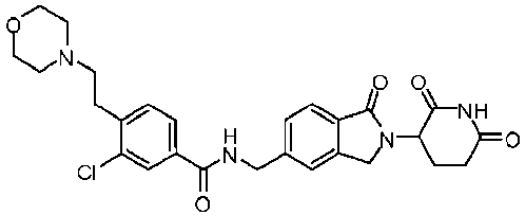
3-cloro-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-(morfolinometil)benzamida;



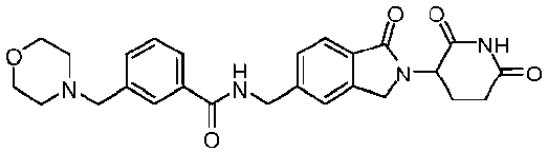
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-(2-morfolinoetil)benzamida;



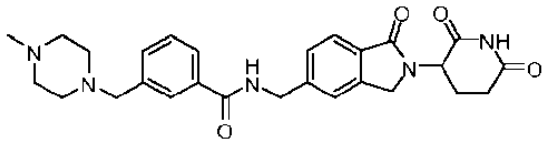
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-metil-4-(2-morfolinoetil)benzamida;



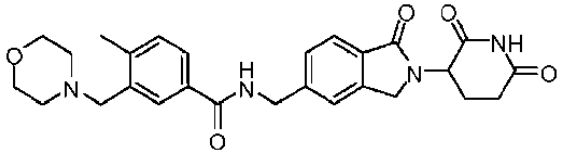
3-cloro-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-(2-morfolinoetil)benzamida;



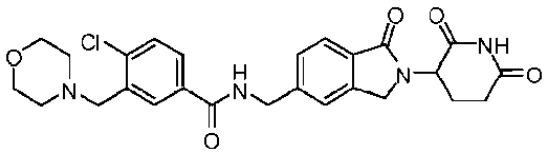
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(morfolinometil)benzamida;



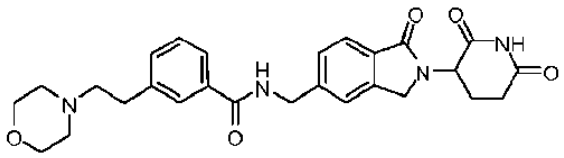
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida;



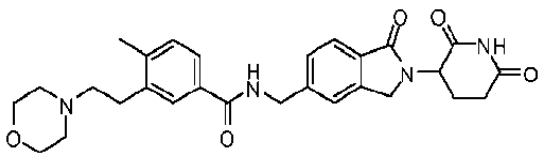
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-metil-3-(morfolinometil)benzamida;



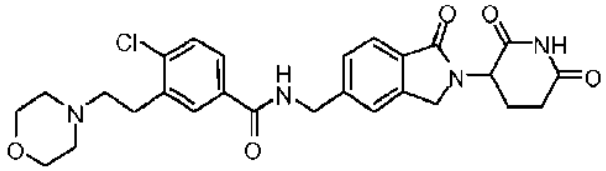
4-cloro-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(morfolinometil)benzamida;



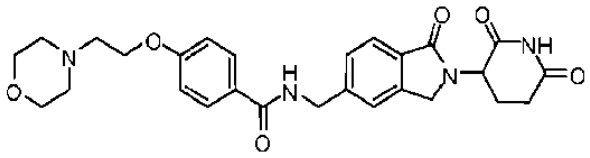
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(2-morfolinoetil)benzamida;



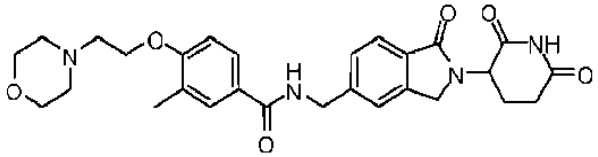
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-metil-3-(2-morfolinoetil)benzamida;



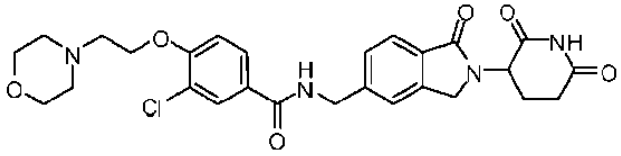
4-cloro-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(2-morfolinoetil)benzamida;



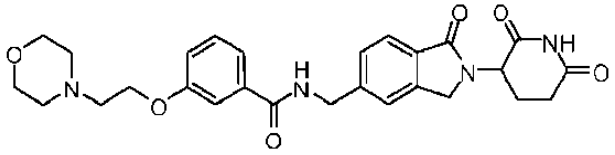
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-(2-morfolinoetoxi)benzamida;



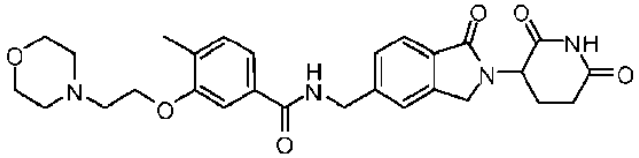
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-metil-4-(2-morfolinoetoxi)benzamida;



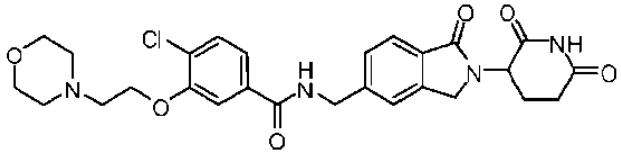
3-cloro-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-(2-morfolinoetoxi)benzamida;



N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(2-morfolinoetoxi)benzamida;

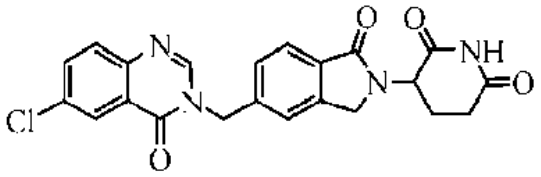


N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-metil-3-(2-morfolinoetoxi)benzamida; y



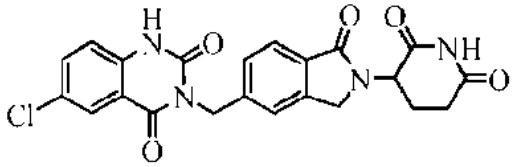
4-cloro-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(2-morfolinoetoxi)benzamida.

**5.57 3-[5-(6-Cloro-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-ilmetil)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il]-piperidina-2,6-diona (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



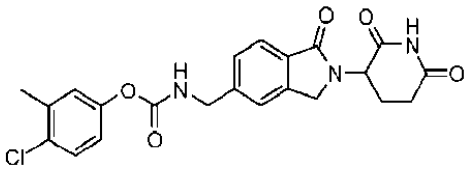
Se suspendió 2-Amino-5-cloro-*N*-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (250 mg, 0,586 mmoles) en ortoformato de trimetilo (3 mL) y la mezcla se calentó hasta 85°C durante la noche. Se añadió ácido fórmico (100 L) a la reacción y la mezcla se calentó durante 1 hr. Se añadió agua a la reacción resultando en un precipitado blanco. El sólido se filtró, se lavó con agua adicional, y se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (140 mg, 55% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 7,20 min (97,9%); pf: 308-310°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,90 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,37 (qd, $J$ = 4,3, 13,2 Hz, 1H, CHH), 2,59 (d, $J$ = 17,6 Hz, 1H, CHH), 2,78 - 3,03 (m, 1H, CHH), 4,23 - 4,35 (m, 1H, NCHH), 4,38 - 4,51 (m, 1H, NCHH), 5,10 (dd, $J$= 5,0, 13,1 Hz, 1H, NCH), 5,33 (s, 2H, $NCH_2$), 7,52 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,59 (s, 1H, Ar), 7,67 - 7,80 (m, 2H, Ar), 7,88 (dd, $J$ = 2,5, 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,09 (d, $J$ = 2,3 Hz, 1H, Ar), 8,66 (s, 1H, NCHN), 10,98 (s, 1H, CONH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 22,45, 31,17, 47,13, 49,20, 51,59, 122,68, 122,91, 123,23, 125,11, 127,56, 129,59, 131,14, 131,50, 134,59, 140,45, 142,59, 146,68, 148,47, 159,20, 167,63, 170,92, 172,82; LCMS: $MH^+$ = 437, 439; Anal. Calcd. para $C_{22}H_{17}ClN_4O_4$+ 0,4 $H_2O$: C, 59,51; H, 4,04; N, 12,62; 7,98, Cl; Encontrado: C, 59,29; H, 3,66; N, 12,39; 7,82, Cl.

**5.58 6-Cloro-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-1*H*-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



A una suspensión de sólidos de 2-amino-5-cloro-*N*-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-ilmetil]-benzamida (250 mg, 0,586 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) se añadió DIPEA (0,204 mL, 1,171 mmoles), seguido de fosgeno (0,62 mL, 1,171 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C. Después de 4 hrs, se añadió fosgeno adicional (0,31 mL) y la agitación continuó durante 1 hr, momento en el cual la LC-MS indicó que la reacción se había completado. La reacción de la suspensión de sólidos se paró con HCl diluido, y el sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con agua adicional y $Et_2O$ copioso. La torta se secó en un horno de vacío para rendir el producto como un sólido blanco (185 mg, 84% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 7,97 min (97,6%); pf: 358-360°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 1,88 - 2,07 (m, 1H, CHH), 2,24 - 2,45 (m, 1H, CHH), 2,53 - 2,68 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,01 (m, 1H, CHH), 4,17 - 4,36 (m, 1H, CHH), 4,36 - 4,54 (m, 1H, CHH), 5,09 (dd, $J$ = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 5,19 (s, 2H, $PhCH_2$), 7,24 (d, $J$ = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,47 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,54 (s, 1H, Ar), 7,68 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H, Ar), 7,74 (dd, $J$ = 2,4, 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,89 (d, $J$ = 2,3 Hz, 1H, Ar), 10,98 (s, 1H, NH), 11,72 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) $\delta$ 22,46, 31,18, 43,50, 47,12, 51,58, 115,11, 117,49, 122,29, 122,96, 126,37, 126,54, 127,29, 130,65, 135,04, 138,38, 141,17, 142,39, 149,90, 161,08, 167,79, 170,94, 172,83. LCMS: MH = 453, 455; Anal. Calcd. para $C_{22}H_{17}ClN_4O_5$ + 0,3 $H_2O$: C, 57,66; H, 3,87; N, 12,23; Cl, 7,74; Encontrado: C, 57,60; H, 3,90; N, 11,97; Cl, 7,72.

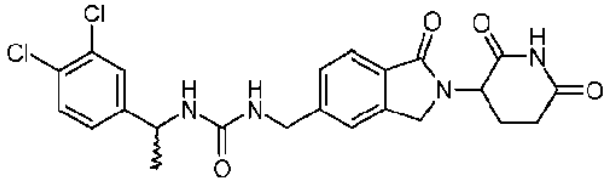
**5.59 Éster de 4-cloro-3-metil-fenilo del ácido [2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbámico (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



A la disolución de cloroformato de para-nitro-fenilo (1.000 mg, 0,5 mmoles) en $CH_3CN$ (5 mL), se añadió la disolución en $CH_3CN$ (5 mL) de 4-cloro-m-cresol (71,3 mg, 0,5 mmoles) y DIPEA (0,24 mL, 1,5 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sal del ácido metanosulfónico (0,37 g, 1 mmol), seguido de DIPEA adicional (0,24 mL, 1,5 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a continuación. El sólido resultante se purificó en una columna de gel de sílice eluída usando metanol y cloruro de metileno para proporcionar éster de 4-cloro-3-metilfenilo del ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-carbámico como un sólido blanco (30 mg, 14% de rendimiento). HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50, $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$,: $t_R$ =3,0 min (97%); pf 225-227°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,91 - 2,08 (m, 1H, CHH), 2,32 (s, 3H, $CH_3$), 2,40 (dd, $J$ = 4,3, 12,8 Hz, 1H, CHH), 2,63 (br. s. ,1H, CHH), 2,83 -

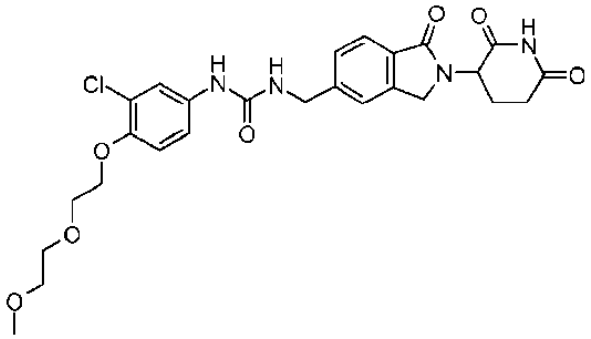
3,02 (m, 1H, CHH), 4,22 - 4,56 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 5,12 (dd, *J* = 5,1, 13,2 Hz, 1H, NCH), 7,01 (dd, *J* = 2,3, 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,46 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,55 (s, 1H, Ar), 7,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH), 10,99 (s, 1H, NH). $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 19,52, 22,49, 31,20, 44,04, 47,15, 51,59, 121,03, 122,04, 123,04, 124,43, 127,01, 129,33, 130,58, 136,54, 142,45, 143,35, 145,35, 149,62, 154,43, 167,87, 170,99, 172,86; LC-MS: 442; Anal Calcd para $C_{22}H_{20}ClN_3O_6$ C, 59,80; H, 4,56; N, 9,51; Encontrado: C, 59,74; H, 4,45; N, 9,58.

**5.60 1-[1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Una mezcla agitada de metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0,37 g, 1,00 mmol) y CDI (0,18 g, 1,10 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se calentó hasta 40°C bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió 1-(3,4-Dicloro-fenil)-etilamina (0,19 g, 1,00 mmol) y la mezcla se calentó hasta 40°C durante la noche. Se añadió agua (60 mL), el sólido precipitó, se filtró, se lavó con agua (30 mL) y se purificó por HPLC preparativa (gradiente: $CH_3CN/H_2O$:10/90 durante 5 min, a 100/0 en 10 min, 100/0 durante 5 min). El disolvente se evaporó y el residuo se trituró en éter (20 mL) durante 1 h. El producto se aisló por filtración y se secó *in vacuo* para proporcionar 1-[1-(3,4-Dicloro-fenil)-etil]-3-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea como un sólido blanco (0,084 g, 17% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5µm, 3,9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, gradiente:$CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$:10/90 a 90/10 en 10 min, 90/10 (5 min): 8,57 min (96,68%); pf: 200-202°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, $CH_3$), 1,88 - 2,13 (m, 1H, CHH), 2,28 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,55 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,79 - 3,04 (m, 1H, CHH), 4,18 - 4,55 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 4,74 (quin, *J* = 7,0 Hz, 1H, CH), 5,11 (dd, *J* = 4,9, 13,2 Hz, 1H, CH), 6,51 (s, 1H, NH), 6,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, NH), 7,20 - 7,46 (m, 3H, Ar), 7,48 - 7,62 (m, 2H, Ar), 7,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 10,99 (s, 1H, NH); $^{13}$C RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,51, 22,80, 31,20, 42,86, 47,07, 48,18, 51,55, 121,61, 122,81, 126,28, 126,70, 127,78, 128,79, 130,14, 130,38, 130,77, 142,26, 145,29, 147,41, 157,20, 167,95, 170,98, 172,85; LCMS: MH = 489, 491; Anal Calcd para $C_{23}H_{22}N_4O_4Cl_2$ + 0,9 $H_2O$: C, 54,64, H, 4,75, N, 11,08; Encontrado: C, 54,27, H, 4,66, N, 10,98.

**5.61 1-(3-Cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea (Ejemplo descrito sólo para referencia)**



Se suspendieron metanosulfonato de 3-(5-aminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (1,11 g, 3,0 mmoles) y 1,1'-Carbonildiimidazol (535 mg, 3,3 mmoles) en DMF seco (20 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 24 h. Mientras se agitaba, una parte de la mezcla de reacción (6,7 mL, ~1 mmol) se transfirió a un vial que contenía hidrocloruro de 3-cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)anilina (310 mg, 1,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a rt durante la noche y el progreso de la reacción se monitorizó por LCMS. Después de 48 h, se transfirió hidrocloruro de 3-cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)anilina adicional (56 mg, 0,2 mmoles) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante otras 24 h. La mezcla de reacción se acidificó con 1 N HCl y se añadió agua mientras se agitaba hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se secó con succión, se disolvió en DMF y se purificó usando C-18 HPLC preparativa para proporcionar 1-(3-cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)urea como un sólido blanco (390 mg, 72% de rendimiento): HPLC: Waters Symmetry $C_{18}$, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 $CH_3CN$/0,1% $H_3PO_4$, 5,40 min (99,8%); pf: 188-190°C; $^1$H RMN (DMSO-$d_6$) δ 1,92 - 2,10 (m, 1H, CHH), 2,29 - 2,47 (m, 1H, CHH), 2,60 (dd, *J* = 2,2, 15,4 Hz, 1H, CHH), 2,82 - 3,01 (m, 1H, CHH), 3,25 (s, 3H, $CH_3$), 3,46 (dd, *J* = 3,7, 5,6 Hz, 2H, $CH_2$), 3,61 (dd, *J* = 3,8, 5,7 Hz, 2H, $CH_2$), 3,73 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H, $CH_2$), 4,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H, $CH_2$), 4,24 - 4,55 (m, 4H, $CH_2$, $CH_2$), 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); $^{13}C$ RMN (DMSO-$d_6$) δ 22,51, 31,20, 42,80, 47,12, 51,56, 58,05, 68,80, 68,85, 69,84, 71,29, 114,66, 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 $C_{26}H_{29}ClN_4O_7$ + 0,4 $H_2O$: 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**

Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) de donantes normales mediante centrifugación en densidad Ficoll-Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EEUU). Las células se cultivan en RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, EEUU) suplementado con 10% suero humano AB+ (Gemini Bio-products, Woodland, CA, EEUU), 2 mM L-glutamina, 100 U/ml penicilina, y 100 µg/mL de estreptomicina (Life Technologies).

Las PBMC (2 x $10^5$ células) se plaquean en placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos Costar (Coming, NY, EEUU) en triplicado. Las células se estimulan con LPS (de Salmonella abortus equi, Sigma cat. no. L-1887, St. Louis, MO, EEUU) a 1 ng/mL final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se disuelven en DMSO (Sigma) y las diluciones adicionales se hacen en medio de cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser aproximadamente 0,25%. Los compuestos se añaden a las células 1 hr antes de la estimulación con LPS. Las células se incuban entonces durante 18-20 hrs a 37°C en 5% $CO_2$, y los sobrenadantes se recogen, se diluyen con medio de cultivo y se ensayan para niveles de TNFα por ELISA (Endogen, Boston, MA, EEUU). Las $CI_{50}$ se calculan usando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidal, restringiendo la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo una pendiente variable (GraphPad Prism v3. 02).

**5.62.2 Producción de IL-2 y MIP-3α por Células T**

Las PBMC se deplecionan de monocitos adherentes poniendo 1 x $10^8$ PBMC en 10 mL de medio completo (RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal inactivado con calor, 2 mM L-glutamina, 100 U/mL penicilina, y 100 µg/mL de estreptomicina) por placa de cultivo tisular de 10 cm, en incubador a 37°C, 5% $CO_2$ durante 30-60 min. La placa se lava con medio para eliminar todas las PBMC no adherentes. Las células T se purifican por selección negativa usando el anticuerpo siguiente (Pharmingen) y mezcla de Dynabead (Dynal) para cada 1 x $10^8$ PBMC no adherentes: 0,3 mL de lechos anti-IgG de ratón de oveja, 15 µL anti-CD16, 15 µL anti-CD33, 15 µL anti-CD56, 0,23 mL lechos anti-CD19, 0,23 mL lechos anti-HLA clase II, y 56 µL lechos anti-CD14. Las mezclas células y lecho/anticuerpo se rota dando la vuelta durante 30-60 min a 4°C. Las células T purificadas se retiran de los lechos usando un imán Dynal. El rendimiento típico es aproximadamente 50% células T, 87-95% $CD3^+$ por citometría de flujo.

Se recubren placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos con anticuerpo anti-CD3 OKT3 a 5 µg/mL en PBS, 100 µL por pocillo, se incuban a 37°C durante 3-6 hrs, después se lavan cuatro veces con medio completo 100 µL/pocillo justo ante de añadir las células T. Los compuestos se diluyen hasta 20 veces de final en una placa de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos. Las concentraciones finales son aproximadamente 10 µM a aproximadamente 0,00064 µM. Una preparación madre 10 mM de los compuestos proporcionados en la presente memoria se diluye 1:50 en completo para la primera dilución 20x de 200 µM en 2% DMSO y se diluye de forma seriada 1:5 en 2% DMSO. Cada compuesto se añade a 10 µL por 200 µL de cultivo, para proporcionar una concentración final de DMSO de 0,1%. Los cultivos se incuban a 37°C, 5% $CO_2$ durante 2-3 días, y los sobrenadantes se analizan para IL-2 y MIP-3α por ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3α se normalizan respecto a la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria, y las $CE_{50}$ se calculan usando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidal, restringiendo la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo pendiente variable (GraphPad Prism v3. 02).

**5.62.3 Ensayo de Proliferación Celular**

Las líneas celulares Namalwa, MUTZ-5, y UT-7 se obtienen de la Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Alemania). La línea celular KG-1 se obtiene de la American Type Culture Collection (Manassas, VA, EEUU). La proliferación celular como se indica por la incorporación de $^3H$-timidina se mide en todas las líneas celulares como sigue.

Las células se plaquean en placas de 96 pocillos a 6.000 células por pocillo en medio. Las células se pretratan con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 y 0 µM en una concentración final de aproximadamente 0,25% DMSO en triplicado a 37°C en un incubador humidificado a 5% $CO_2$ durante 72 hrs. Se añade un microcurio de $^3H$-timidina (Amersham) a cada pocillo, y las células se incuban se nuevo a 37 °C en un incubador humidificado a 5% $CO_2$durante 6 hrs. Las células se recogen en placas de filtro Unifilter GF/C (Perkin Elmer) usando un recolector celular (Tomtec), y se deja que las placas se sequen durante la noche. Se añade Microscint 20 (Packard) (25 µL/pocillo), y las placas se analizan en TopCount NXT (Packard). Cada pocillo se cuenta durante un min. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calcula promediando todos los triplicados y normalizando respecto al control de DMSO (0% de inhibición). Cada compuesto se ensaya en cada línea celular en

tres experimentos separados. Las $CI_{50}$ finales se calculan usando regresión no lineal, respuesta a la dosis sigmoidal, restringiendo la parte superior a 100% y la inferior a 0%, permitiendo una pendiente variable. (GraphPad Prism v3. 02).

**5.62.4 Inmunoprecipitación e Inmunotransferencia**

Se tratan células Namalwa con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante 1 hr, después se estimulan con 10 U/mL de Epo (R&D Systems) durante 30 min. Se preparan lisados celulares y bien se inmunoprecipitan con Ab del receptor Epo o se separan inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se ensayan con Ab de Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina, e IRF-1 y se analizan en un Formador de Imágenes Storm 860 usando software ImageQuant (Molecular Dynamics).

**5.62.5 Análisis del Ciclo Celular**

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

**5.62.6 Análisis de Apoptosis**

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria a varios puntos de tiempo, después se lavan con tampón de lavado de anexina-V (BD Biosciences). Las células se incuban con proteína de unión a anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 min. Las muestras se analizan usando citometría de flujo.

**5.62.7 Ensayo de Luciferasa**

Las células Namalwa se transfectan con 4 µg de AP1-luciferasa (Stratagene) por 1 x $10^6$ células y 3 µL de reactivo Lipofectamina 2.000 (Invitrogen) según las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. La actividad luciferasa se ensaya usando tampón de lisis de luciferasa y sustrato (Promega) y se mide usando un luminómetro (Turner Designs).

**5.62.8 Ensayos Anti-Proliferación**

Día 1: Las células se siembran en una placa de 96 pocillos con 50ul/pocillo en 10%FBS RPMI (con Glutamina, sin pen-estrep) durante la noche. Se usan las células siguientes:

Célula de cáncer colorrectal: Colo 205 3.200 células/pocillo; control positivo irinotecán

Célula de cáncer pancreático: BXPC-3 1.200 células/pocillo; control positivo gemcitabina

Célula de cáncer de próstata: PC3 1.200 células/pocillo; control positivo docetaxel

Célula de cáncer de mama: MDA-MB-231 2.400 células/pocillo; control positivo paclitaxel

Día 2: Los compuestos se diluyen de manera seriada de 0,00001 µm~10 µm (ó 0,000001~1 µM) con 50 µl/pocillo (de 2x) y se añaden a las placas en duplicado con control positivo relativo. Las placas se incubaron entonces a 37°C durante 72 horas.

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

**5.63 Inhibición de TNFα**

Las propiedades de determinados compuestos proporcionados en la presente memoria en la inhibición de TNFα se evaluaron usando procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 6.62.1 anterior. Los compuestos ensayados incluyeron: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-2H-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-4H-[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-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-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-

oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea; 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; 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-1H-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-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; y éster de 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico. Se determinó que los valores de $CI_{50}$ para todos los compuestos ensayados estaban en el intervalo de aproximadamente 0,2 a 300 nM.

**5.64 Antiproliferación - Namalwa**

La antiproliferación de determinados compuestos proporcionados en la presente memoria se evaluó usando células Namalwa por los procedimientos siguientes sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.62.3 anterior. Los compuestos ensayados incluyeron: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-2H-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-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-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*-butilciclohexil)-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; y éster de 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetilo del ácido 2,2-dimetil-propiónico. Se determinó que los valores de $CI_{50}$ para todos los compuestos ensayados estaban en el intervalo de aproximadamente 0,02 a 40 nM.

**5.65 Antiproliferación - PC3**

La antiproliferación de determinados compuestos proporcionados en la presente memoria se evaluó usando células PC3 por los procedimientos siguientes sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.62.8 anterior. Los compuestos ensayados incluyeron: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-2H-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-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea; 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; 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-1H-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-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; éster de 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetilo del 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-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea. Se determinó que los valores de $CI_{50}$ para todos los compuestos ensayados estaban en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 0,74 µM.

**5.66 Antiproliferación - BxPC3**

La antiproliferación de determinados compuestos proporcionados en la presente memoria se evaluó usando células BxPC3 por los procedimientos siguientes sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.62.8 anterior. Los compuestos ensayados incluyeron: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-2H-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-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-nitrofenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea; 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; 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-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; éster de 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il{-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetilo del 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-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea. Se determinó que los valores de $CI_{50}$ para todos los compuestos ensayados estaban en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,94 μM.

**5.67 Antiproliferación - MDAMB321**

La antiproliferación de determinados compuestos proporcionados en la presente memoria se evaluó usando células MDAMB321 por los procedimientos siguientes sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.62.8 anterior. Los compuestos ensayados incluyeron: 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-2H-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-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea; 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; 1-(4-*terc*-butilciclohexil)-3-[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-1H-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-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; éster de 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetilo del 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-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea. Se determinó que los valores de $CI_{50}$ para todos los compuestos ensayados estaban en el intervalo de aproximadamente 0,4 a 380 nM.

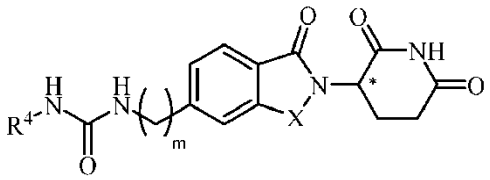
**5.68 Antiproliferación - Colo205**

La antiproliferación de determinados compuestos proporcionados en la presente memoria se evaluó usando células Colo205 por los procedimientos siguientes sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.62.8 anterior. Los compuestos ensayados incluyeron: 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-2H-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-1H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea; 1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea; 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-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-oxoisoindolin-5-il)metil)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea; 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; 1-(4-*terc*-butilciclohexil)-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-1H-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-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea; éster de 3-{5-[3-(3-cloro-4-metil-fenil)-ureidometil]-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il}-2,6-dioxo-pipendin-1-ilmetilo del 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-1H-isoindol-5-ilmetil]-urea. Se determinó que los valores de $CI_{50}$ para todos los compuestos ensayados estaban en el intervalo de aproximadamente 0,15 a 130 nM.

Los ejemplos mostrados anteriormente se proporcionan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo hacer y usar las realizaciones reivindicadas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de Fórmula II:



(II)

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste, en el que:

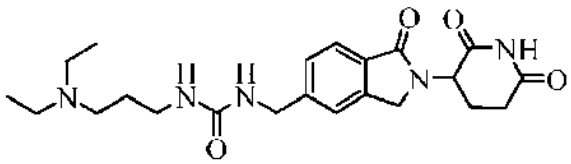
X es C(=O) o $CH_2$;

m es un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

$R^4$ es alquilo $C_{0-4}$-$NR^{41}R^{42}$; y

$R^{41}$, $R^{42}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que es



o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de éste.

3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 ó 2, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que comprende además un segundo agente terapéutico.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la composición se formula para administración de dosis única.

6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que la composición se formula como una forma de dosificación oral, parenteral o intravenosa, opcionalmente en el que la forma de dosificación oral es un comprimido o cápsula.

7. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 para uso en un método para tratar, gestionar, o prevenir una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con asbestos, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, una lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, un sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNFα.

8. El método o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 7, en el que la enfermedad es cáncer.

9. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 8, en el que el cáncer es cáncer hematológico o sólido.

10. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el método comprende además la administración de uno o más agentes activos adicionales.

11. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el método comprende la administración oral o parenteral del compuesto.