

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 114**

51 Int. Cl.:

C07D 209/48 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

C07H 15/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2012 PCT/US2012/020640**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO12096884**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2012 E 12700896 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2663549**

54 Título: **Derivados de fenetilsulfona isoindolina como inhibidores de PDE 4 y/o citoquinas**

30 Prioridad:

10.01.2011 US 201161431350 P

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

19.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KUMAR, GONDI;
MAN, HON-WAH;
CHEN, ROGER, S.C.;
MULLER, GEORGE, W. y
FRANK, ANTHONY, J.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 673 114 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenetilsulfona isoindolina como inhibidores de PDE 4 y/o citoquinas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61/431.350, presentada el 10 de enero de 2011.

5 1. Campo

Se proporcionan en la presente memoria derivados de fenetilsulfona isoindolina. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y compuestos para uso en métodos para tratar, prevenir y controlar diversos trastornos.

2. Antecedentes

10 Muchas funciones celulares están mediadas por niveles de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP). Tales funciones celulares pueden contribuir a afecciones y enfermedades inflamatorias que incluyen asma, inflamación y otras afecciones (Lowe y Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Se ha demostrado que la elevación del cAMP en los leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la posterior liberación de mediadores inflamatorios, incluido TNF α . El aumento de los niveles de cAMP también conduce a la relajación del músculo liso de las vías respiratorias. Además, la producción excesiva o no regulada del TNF α se ha visto implicada en una serie de afecciones de la enfermedad que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Las afecciones específicas de la enfermedad incluyen endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico [Tracey, et al., *Nature* 330, 662-664 (1987) y Hinshaw, et al, *Circ. Shock* 30, 279-292 (1990)], artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, caquexia [Dezube, et al, *Lancet*, 335 (8690), 662 (1990)], lupus y cáncer.

20 El mecanismo celular primario para la inactivación de cAMP es la descomposición del cAMP por una familia de isoenzimas denominadas nucleótido fosfodiesterasas (PDE) cíclicas [Beavo y Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990]. Hay más de diez miembros conocidos de la familia de las PDEs. Está bien documentado que la inhibición de la enzima PDE tipo IV (PDE 4) es particularmente eficaz tanto en la inhibición de la liberación del mediador inflamatorio como en la relajación del músculo liso de las vías respiratorias (Verghese, et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272(3), 1313-1320, 1995].

25 El aumento de los niveles de AMPc (p. ej., la inhibición de la PDE 4) y/o, por lo tanto, la disminución de los niveles de TNF α constituye una estrategia terapéutica valiosa para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas y malignas. Estas incluyen, pero no se limitan a: enfermedades pulmonares, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperusión post isquémica, malaria, infección por micobacterias, meningitis, muchos tipos de psoriasis y otras enfermedades dérmicas, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, crecimiento tumoral, angiogénesis indeseable, enfermedad autoinmune, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras afecciones artríticas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación y lesión alveolar hiperóxica.

30 Además, una variedad de otras enfermedades y trastornos también están asociados, o caracterizados por, una angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis potenciada o desregulada ha sido implicada en una serie de enfermedades y afecciones médicas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroides, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización en el ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, crecimiento tumoral y enfermedades autoinmunes. Los ejemplos de tales enfermedades y afecciones incluyen, pero no se limitan a: retinopatía diabética; retinopatía de la prematuridad; rechazo de injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis; y vitreoretinopatía proliferativa.

45 Por consiguiente, los compuestos que pueden controlar la angiogénesis, inhibir la PDE 4 y/o inhibir la producción de ciertas citoquinas, incluido el TNF α , pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades y afecciones.

3. Sumario

En la presente invención se proporcionan derivados de fenetilsulfona isoindolina, y sales, solvatos o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos).

50 También se describen métodos para tratar y controlar diversas enfermedades o trastornos. Los métodos comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o control, o que tiene dicha enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen en la presente memoria métodos para prevenir diversas enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente que necesita tal prevención, o con riesgo de tal enfermedad o trastorno, una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 También se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitarias individuales, regímenes de dosificación y kits que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Descripción detallada

- 10 En una realización, se proporcionan compuestos de fenetilsulfona isoindolina, y sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

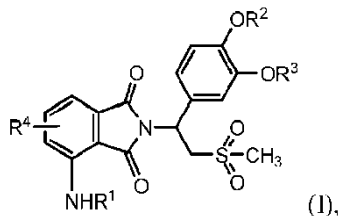
En otra realización, se describen métodos para tratar, controlar y prevenir diversas enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de enfermedades y trastornos se describen en la presente memoria.

- 15 En otras realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (por ejemplo, proteínas y anticuerpos), de los que se proporcionan ejemplos en la presente memoria en la presente memoria, así como células madre. Los métodos o terapias que se pueden usar en combinación con la administración de los
20 compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen, entre otros, cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia y otras terapias no basadas en fármacos actualmente utilizadas para tratar, prevenir o controlar diversos trastornos descritos en la presente memoria.

- También se proporcionan composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosificación unitarias individuales) que se pueden usar en los métodos proporcionados en la presente memoria. En una realización, las composiciones
25 farmacéuticas comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un segundo agente activo.

4.1 Compuestos

En una realización, se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula (I):



- 30 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es $-C(O)R^5$, en donde R^5 es metilo sustituido con $-OH$;

R^2 es hidrógeno, metilo o glucurónido (gluc);

R^3 es hidrógeno, etilo o gluc;

R^4 es hidrógeno o hidroxilo.

- 35 En una realización, R^1 es $-C(O)R^5$, en donde R^5 es metilo sustituido con $-OH$.

En una realización, R^2 es hidrógeno. En otra realización, R^2 es gluc. En una realización, R^2 es metilo.

En una realización, R^3 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es gluc. En una realización, R^3 es etilo.

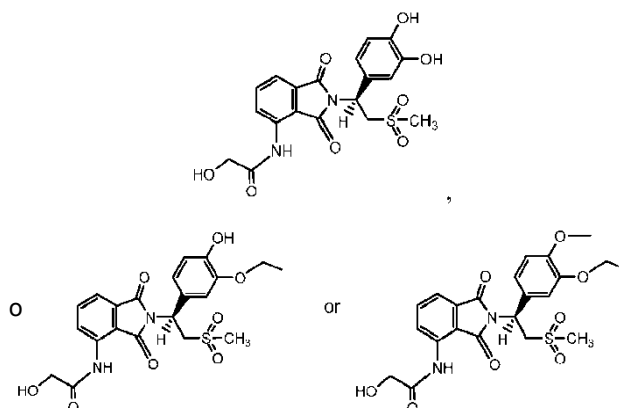
En una realización, R^4 es hidrógeno. En otra realización, R^4 es hidroxilo. Cada una de las combinaciones resultantes de R^1 - R^5 también se proporciona en la presente memoria.

- 40 En una realización, R^1 es $-C(O)R^5$, R^2 es metilo, R^3 es etilo y R^5 es metilo, sustituido con hidroxilo.

En otra realización, R^1 es $-C(O)R^5$, R^2 es hidrógeno, R^3 es etilo y R^5 es metilo, sustituido con hidroxilo.

En otra realización, R^1 es $-C(O)R^5$, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, y R^5 es metilo, sustituido con hidroxilo.

Los compuestos específicos incluyen, pero no están limitados a:



Tal como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, entre otros, ácido acético, alginico, antranílico, benenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorenico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. En una realización, son adecuados los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "solvato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, compuestos que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos generalmente pueden prepararse utilizando métodos bien conocidos, como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed., 1995), y Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York, 1985).

Tal como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, las expresiones "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significan un carbamato, carbonato, ureido y fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como captación, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, carbamatos que incluyen alquilamina inferior, etilendiamina sustituida, aminoácido, hidroxialquilamina, amina heterocíclica y heteroaromática, y restos de poliéter amina.

Tal como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y enantioméricamente/estereoméricamente enriquecidos proporcionados en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de un estereoisómero del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoméricamente enriquecido" significa una composición que comprende más de aproximadamente 55% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 60% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 70% en peso, o más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Como se usa en el presente documento y, a menos que se indique lo contrario, la expresión "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De forma similar, la expresión "enantioméricamente enriquecido" significa una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se usa en el presente documento y, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene una cantidad de átomos de carbono como se especifica en el presente documento.

Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. El término "alquilo" también abarca cicloalquilo.

Como se usa en la presente memoria y, salvo que se especifique lo contrario, el término "cicloalquilo" significa una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin alternar o resonar enlaces dobles entre átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos. Los ejemplos de cicloalquilos no sustituidos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Un cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Los átomos del anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Las estructuras de anillo de arilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras de anillo tales como compuestos mono-, bi- o tri-cíclicos, así como restos carbocíclicos benzo-fusionados, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Específicamente, el grupo arilo es un anillo monocíclico o un anillo bicíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno, fenantreno y naftilo.

Cabe señalar que si hay alguna discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se le otorgará más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

4.2 Métodos de tratamiento, prevención y control

En la presente memoria se describen métodos para tratar, prevenir y/o controlar diversas enfermedades o trastornos usando un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato (por ejemplo, hidrato) o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Sin estar limitados por ninguna teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente pueden inhibir la actividad enzimática de las PDE 4, controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citoquinas, que incluyen, pero no se limitan a, TNF- α , INF- α , IP-10, MIG, IL-1 β , IL-12, IL-18, GM-CSF y/o IL-6. Sin estar limitados por ninguna teoría particular, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden estimular la producción de otras citoquinas, incluida la IL-10, y también actúan como inhibidores de la activación de las células T, dando como resultado una producción disminuida de citoquinas tales como, entre otras, IL-2 y/o IFN- γ . Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden inhibir los efectos de las células NK. Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser inmunomoduladores y/o citotóxicos y, por lo tanto, pueden ser útiles como agentes quimioterapéuticos, en particular, contra enfermedades tales como, pero sin limitación, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda y linfoma de células B grande difuso. Los compuestos proporcionados en la presente memoria también pueden ser antiangiogénicos y, por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer. En consecuencia, sin estar limitados por ninguna teoría particular, algunas o todas las características que poseen los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden hacerlos útiles en el tratamiento, manejo y/o prevención de diversas enfermedades o trastornos.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a: trastornos pulmonares que incluyen, pero no se limitan a, asma, COPD, esclerodermia y fibrosis pulmonar idiopática; enfermedades de la piel que incluyen, pero no se limitan a, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso discoide, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, dermatitis atópica, sarcoidosis y sarcoidosis cutánea; trastornos relacionados con TNF α que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis gotosa, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa; cáncer; leucemia incluyendo leucemia linfocítica crónica y leucemia linfoblástica aguda; linfoma que incluye linfoma difuso de células B grandes; trastornos asociados con la angiogénesis tales como el cáncer o el crecimiento tumoral; dolor que incluye, pero no se limita a, el síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"); degeneración macular ("MD") y uveítis.

y síndromes relacionados con los mismos; trastornos relacionados con el asbesto; enfermedades parasitarias; trastornos de inmunodeficiencia; trastornos del NCS (sistema nervioso central)NCS; lesión del NCS; aterosclerosis y trastornos relacionados; sueño disfuncional y trastornos relacionados; hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia); y otras diversas enfermedades y trastornos.

5 Tal como se usa en la presente memoria y, salvo que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno o de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la diseminación o el empeoramiento de la enfermedad o trastorno que resulta de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los
10 términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

Tal como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, la recurrencia o la diseminación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos. En ciertas realizaciones, los términos se refieren al
15 tratamiento o a la administración de un compuesto proporcionado en la presente, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes en riesgo de enfermedad o trastornos proporcionados en la presente memoria. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad en particular son candidatos a regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los pacientes que tienen un historial de síntomas
20 recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. En este sentido, el término "prevención" puede ser utilizado intercambiabilmente con la expresión "tratamiento profiláctico".

Tal como se utiliza en la presente memoria, y salvo que se especifique lo contrario, los términos "controla", "controlar" y "control" se refieren a prevenir o ralentizar la progresión, diseminación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto deriva de
25 un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado una cura de la enfermedad o el trastorno. A este respecto, el término "control" abarca tratar a un paciente que ha sufrido una enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o
30 control de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el desorden. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia general, reduzca o evite los síntomas o las causas de la enfermedad o el
35 trastorno, o mejore la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en el presente documento, y salvo que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la
40 enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejore la profilaxis general o mejore la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "administración" abarca la provisión de los compuestos proporcionados en la presente memoria a un paciente tal como existen fuera del cuerpo del paciente. Por lo tanto, el término abarca la provisión de un compuesto aislado o purificado a un
45 paciente.

Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de los EE.UU. No. 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a: asma; COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); hipertensión pulmonar primaria (PPH);
50 hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádico; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (HAP); hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; fibrosis pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar de clases funcionales I a IV; e hipertensión pulmonar asociada a, relacionada con, o secundaria a, disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica,
55 cardiomiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus HIV, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedades cardíacas congénitas, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar, enfermedad de

células falciformes, otros trastornos de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

En una realización, en el presente documento se proporcionan compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar el asma. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la COPD. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la fibrosis pulmonar idiopática.

Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, entre otros, los descritos en la publicación de los EE.UU. Núm. 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis, acné, arrugas y otras enfermedades de la piel.

Tal como se usa en el presente documento, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa córnea, que incluyen, pero no se limitan a, queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis de folículo invertido, queratodermia palmoplantar (PPK, queratosis palmaris y plantaris), queratosis pilaris y queratosis por estuco. La expresión "queratosis actínica" también se refiere a queratosis senil, kratosis senilis, verruca senilis, plana senilis, queratosis solar, queratodermia o queratoma. La expresión "queratosis seborreica" también se refiere a verrugas seborreicas, verrugas seniles o papilomas de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: pápulas eritematosas con apariencia áspera, escamosa, placas, espículas o nódulos en superficies expuestas (p. ej., cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrecencias de queratina denominadas cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión anormal célula-célula, infiltrados inflamatorios densos y pequeña prevalencia de carcinomas de células escamosas.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimiento de la epidermis incluyen, entre otros, afecciones, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de sobrecrecimiento de la epidermis, que incluyen, pero no se limitan a, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsenicales, signo de Leser-Trelat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequinica), nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, síndrome de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome de nevo epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular y acantosis nigricans (AN).

Otras enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso discoide, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis cutánea. En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar el lupus eritematoso cutáneo. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar el lupus eritematoso discoide. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la dermatomiositis. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar el lupus eritematoso sistémico. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la psoriasis. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la sarcoidosis cutánea.

Los ejemplos de trastornos relacionados con niveles de TNF α elevados incluyen, pero sin limitación, los descritos en los documentos WO 98/03502 y WO 98/54170. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de dificultad respiratoria en adultos; enfermedades de resorción ósea tales como artritis; hipercalcemia; reacción de injerto contra huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; aplopejía; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide, artritis gotosa, espondilitis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica y otras afecciones artríticas, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad de injerto contra huésped, emaciación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritromatoso sistémico, ENL en la lepra, VIH, SIDA e infecciones oportunistas en el SIDA; trastornos tales como el choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post isquémica, malaria, infección por micobacterias, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, fiebre, caquexia, rechazo de injertos, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como las causadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la artritis reumatoide. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la artritis psoriásica. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la espondilitis anquilosante. En otra

realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la artritis gotosa. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la enfermedad de Crohn. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la colitis ulcerosa. En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la psoriasis.

Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 6.281.230 y 5.635.517 de Muller et al., en diversas publicaciones de patentes de EE.UU. de Zeldis, que incluyen las publicaciones números. 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Tratamiento de Diversos Tipos de Cáncer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Tratamiento de Enfermedades Mieloproliferativas). Los ejemplos también incluyen los descritos en el documento WO 2004/103274, publicado el 2 de diciembre de 2004.

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

Otros cánceres específicos incluyen, entre otros, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma de tronco encefálico, mal pronóstico de tumor cerebral maligno, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C y D, carcinoma colorrectal irresecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariotipo, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastásico (melanoma localizado, que incluye, pero no se limita a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma por derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomasarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de partes blandas de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular irrecuperable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma quiescente, mieloma indolente, cáncer de trompa de falopio, cáncer de próstata independiente del andrógeno, cáncer de próstata no metastásico dependiente de andrógeno en estadio IV, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a la quimioterapia o la radiación.

En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar diversas formas de leucemias, tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluidas las leucemias que son recidivantes, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación de Estados Unidos no. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recurrente, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recaída" se refiere a una situación en la que los pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia tienen un retorno de las células leucémicas en la médula y una disminución en las células sanguíneas normales. La expresión "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residual en su médula ósea. En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la leucemia linfocítica crónica. En otra realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la leucemia linfoblástica aguda.

En otra realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar varios tipos de linfomas, incluido el linfoma no 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, incluidos los nódulos linfáticos, la médula ósea, el bazo, el hígado y el tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, entre otros, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso poco diferenciado (PDL), linfoma difuso de células B grandes, linfoma centrocítico, linfoma de células pequeñas difuso (DSCCL), linfoma folicular y cualquier tipo de linfoma de células del manto que se pueda observar bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de zona mentoniana). En una realización, se

proporcionan en la presente compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar el linfoma difuso de células B grandes.

Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados o caracterizados por angiogénesis indeseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroides, enfermedades retinales neovasculares, cáncer y rubeosis (neovascularización en el ángulo). Los ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados o caracterizados por angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, emaciación, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbesto, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada a malignidad, accidente cerebrovascular, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome de delección 5q.

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

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

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 simpaticéticamente, causalgia, atrofia de hueso de Sudeck, algoneurodistrofia, algodistrofia de mano y hombro, distrofia postraumática, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor de lesión de la médula espinal, dolor central post-apoplejía, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-apoplejía, neuropatía lúpica y otras afecciones neuropáticas dolorosas, tales como las inducidas por medicamentos como la vincristina y el velcade.

Como se usa en la presente memoria, las expresiones "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 evocado, incluida alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que generalmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que generalmente solo es levemente doloroso); dolor que es desproporcionado al evento incitador (por ejemplo, años de dolor intenso después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una sola distribución nerviosa periférica; y desregulación autónoma (por ejemplo, edema, alteración del flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos en la piel (anomalías del crecimiento del cabello y las uñas y ulceración cutánea).

Los ejemplos de MD y uveítis y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de patente de los EE.UU. 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, MD atrófico (seco), MD exudativo (húmedo), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización corioidea (CNVM), desprendimiento de epitelio pigmentario de la retina (PED) y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (RPE). En una realización, se proporcionan en la presente memoria compuestos para usar en métodos para tratar, prevenir o controlar la uveítis.

Los ejemplos de trastornos relacionados con el amianto incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de los EE.UU. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redondeada, masas fibróticas y cáncer de pulmón.

Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de los EE.UU. 2006/0154880, publicada el 13 de julio de 2006. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero no limitados a, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *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. mansoni*, *S. haematobium*, *Trypanosoma* ssp., *Toxoplasma* ssp. y *O. volvulus*. También se abarcan otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tales como *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria* ssp., *Hammondia* ssp. y *Theileria* ssp. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causadas por esquistosomas animales.

Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. N°. 2006/0188475, publicada el 24 de agosto de 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con niveles de Ig normal o elevada, ataxia-

tenlangiectasia, síndrome de linfocitos desnudos, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, deleciones de cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia selectiva de subclases de IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X.

Los ejemplos de trastornos del NCS incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de los EE.UU. 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos, tales como el síndrome de Tourette, delirios o trastornos en la conciencia que ocurren a lo largo de un corto período de tiempo, y trastorno amnésico, o alteraciones discretas de la memoria que ocurren en ausencia de otras deficiencias del sistema nervioso central.

Los ejemplos de lesiones del NCS y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. 2006/0122228, publicada el 8 de junio de 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesiones/daños del NCS y síndromes relacionados, incluyen, entre otros, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome posconmocional, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, SCI (lesión medular espinal) completa, SCI incompleta, SCI aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome de cordón central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome de la médula anterior, síndrome del cono medular, síndrome de la cola de caballo, choque neurogénico, choque espinal, nivel de conciencia alterado, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, labilidad emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, deterioro del comportamiento, déficit cognitivo y convulsiones.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de injertos, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.

Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. N°. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluida la reestenosis después de una intervención vascular tal como angioplastia, colocación de estent, aterectomía e injertos. En la presente memoria se contemplan todas las formas de intervención vascular, incluidas las enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como, entre otras, la angioplastia renal, la intervención coronaria percutánea (PCI), la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), la angioplastia transluminal percutánea carotídea (PTA), injerto de bypass coronario, angioplastia con implantación de estent, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o poplítea, e intervención quirúrgica utilizando injertos artificiales impregnados. El siguiente cuadro proporciona una lista de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento, todas las cuales se contemplan en la presente memoria:

Arteria	Áreas corporales suministradas
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Parte superior del brazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celiaca	Se divide en arterias gástricas izquierdas, esplénicas y hepáticas
Carotídea común	Cuello
Ilíaca común	Se divide en arterias ilíacas internas y externas
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie

Arteria	Áreas corporales suministradas
Carótidea externo	Cuello y regiones externas de la cabeza
Iliaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Carótidea interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, músculos de las nalgas, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacro medio	Sacro
Ovárica	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peronea	Pantorrilla
Poplítea	Rodilla
Tibial posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Cubital	Antebrazo

Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. N°. 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, terrores nocturnos, sonambulismo, ingesta asociada con el sueño y sueño disfuncional asociado con condiciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, entre otras, Síndrome de Dolor Regional Complejo, dolor lumbar crónico, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabéticas, post-herpéticas, traumáticas o inflamatorias), y trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, la bradicinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; marcha parkinsoniana; congelación de movimiento; depresión; memoria defectuosa a largo plazo, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de sinucleína; atrofia múltiple del sistema; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelosa; Síndrome de Shy-Drager; enfermedad de las neuronas motoras con características parkinsonianas; demencia con cuerpos de Lewy; trastornos de la patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloidea; defecto cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelosa SCA-3; parkinsonismo por distonía ligada a X; enfermedad priónica; trastornos hiperkinéticos; corea; balismo; temblores de distonía; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); trauma del CNS (sistema nervioso central) y mioclonos.

Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. N° 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, hemoglobinopatía, anemia drepanocítica y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de las células CD34+.

En otras realizaciones, el uso de compuestos proporcionados en la presente memoria en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacuna, particularmente coadyuvantes de vacunas contra el cáncer, como se describe en la Publicación de Estados Unidos N° 2007/0048327, publicada el 1 de marzo de 2007, también se abarca. Estas realizaciones también se refieren a los usos de compuestos proporcionados en la presente memoria en combinación con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros diversos usos de compuestos inmunomoduladores tales como la reducción o desensibilización de las reacciones alérgicas.

Las dosis de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, varían dependiendo de factores tales como: la indicación específica a tratar, prevenir o controlar; la edad y condición de un paciente; y la cantidad del segundo agente activo utilizado, si lo hay. Generalmente, un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por día, y se puede ajustar de una manera convencional (por ejemplo, la misma cantidad administrada cada día del tratamiento, prevención o período de control), en ciclos (por ejemplo, una semana después, una semana libre), o en una cantidad que aumenta o disminuye a lo largo del tratamiento, prevención o control. 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, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg.

4.3 Segundos agentes activos

Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y las condiciones y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede funcionar para aliviar los efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

Se pueden usar uno o más segundos ingredientes activos o agentes en los métodos y 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 de molécula grande incluyen, pero sin limitación, factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de la histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína 90 de choque térmico (tales como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores del receptor quinasa del factor de crecimiento 1 tipo insulina; inhibidores del receptor de quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (tales como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico; inhibidores del ácido lisofosfatídico aciltransferasa; inhibidores de la quinasa I κ B; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de cinasa específicos de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF- α . Los ejemplos de agentes activos de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerígenos y antibióticos (por ejemplo, claritromicina). Los segundos compuestos activos específicos que se pueden combinar con los compuestos proporcionados en la presente memoria varían dependiendo de la indicación específica a tratar, prevenir o controlar.

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de los lípidos, inhibidores de tromboxano, esteroides y otros agentes terapéuticos conocidos por reducir la presión de la arteria pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como la prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina I₂ (PGI₂), epoprostenol (EPO), Floran®, treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®),

prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra®).

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero sin limitación, queratolíticos, retinoides, α -hidroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos, tales como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isologen.

En otras realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarrubicina; hidroclicloruro de acodazol; acronina; adozelesin; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidroclicloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesin; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidroclicloruro de carubicina; carzelesin; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidroclicloruro de daunorrubicina; decitabina; dexornaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; hidroclicloruro de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidroclicloruro de eflornitina; elsamitruicin; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidroclicloruro de epirubicina; erbulozol; hidroclicloruro de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sódico; etanidazol; etopósido; etopósido fosfato; etoprina; hidroclicloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; hidroclicloruro de gemcitabina; hidroxiurea; hidroclicloruro de idarrubicina; ifosfamida; ilmofoquina; ioplatino; irinotecan; hidroclicloruro de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidroclicloruro de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidroclicloruro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidroclicloruro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidroclicloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; hidroclicloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfíromicina; prednimustina; hidroclicloruro de procarbazona; puomicina; hidroclicloruro de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidroclicloruro de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; hidroclicloruro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; taxotere; tegafur; hidroclicloruro 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; tubulozol hidroclicloruro; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y hidroclicloruro de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no están limitados a: 20-epi-1,25 dihidroxi-vitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adeciapenol; adozelesin; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante-1; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; afidicolina glicinato; moduladores del gen de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatin III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesin; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostin C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesin; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropin B; cetorelix; clorlins; cloroquinolona sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; desloreline; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamil; diaziquna; didemnin B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitfur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; etopósido fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidroclicloruro de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulin; hexametilén bisacetamida; hipericina; ácido ibandronico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona;

ilmofofina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguane; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; kahalalida F; triacetato de lamellarin-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor 5 inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipofílicos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatin; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manoestatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores 10 de metaloproteinasas de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular myobacterium sk; mopidamol; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubicina; ácido neridróico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; 15 nitrullyn; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracin; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidróico; panaxtriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de 20 fosfatasa; picibanil; hidrocloreuro de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de 25 la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxitileno piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores ras; inhibidor de ras-GAP; retelliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rohitukine; Romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcófitol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señal; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; 30 solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; tallimustina; tamiodifeno metioduro; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporquina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; 35 timalfasin; agonista del receptor de la timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroides; estaño etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la uroquinasa; vaporeotida; variolina B; velaesol; veramina; verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; 40 vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalamer zinostatina.

En algunas realizaciones, los agentes activos incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, 45 ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, 50 busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindaco, etopósido y diversos agentes citotóxicos y/o citostáticos.

En algunas realizaciones, se pueden encontrar ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones a tratar, prevenir o controlar en las siguientes referencias: patentes de EE. UU. 6.281.230 y 5.635.517; 55 y las publicaciones de los EE.UU. 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0188475, 2006/0122228 y 2005/0143344.

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores del canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas 60 o antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, NSAID y otros agentes terapéuticos encontrados, por ejemplo, en Physician's Desk Reference 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, ibuprofeno, gabapentina (Neurontin®),

fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonium, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, sulfóxido de dimetilo (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilium, ketanserín, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaina, lidocaina, acetaminofen, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepin (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, viox, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador a la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico, o una combinación de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, puritina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2 α , pentoxifilina, etipurpurina de estaño, motexafina, lucentis, luteo, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidibis(oxi)pregna-14-dien-3,20-diona, latanoprost (véase la patente de EE.UU. No. 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes de Estados Unidos 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, biochanin A, formononetin (Patente de los Estados Unidos No. 6.001.368), triamcinolona acetomida, dexametasona (Patente de los Estados Unidos No. 5.770.589), talidomida, glutatión (Patente de Estados Unidos N° 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF- β), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador del plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant y el implante RETISERT (Bausch & Lomb).

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero sin limitación, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfámid, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biacina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero sin limitación, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanil, atovacuona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (p. ej., estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiamicina, IgG (serología), trimetoprima y sulfametoxazol.

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos son, pero sin limitación: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero sin limitación, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero sin limitación, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos tales como levamisole e isoprinosina, entre otros; agentes biológicos tales como, pero sin limitación, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero sin limitación a, tiroideas; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitados 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 motivos CpG no metilados y vacunas (por ejemplo, vacunas de péptidos virales y tumorales).

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: opioides; un agonista o antagonista de la 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, hidroclicloruro de amantadina, selegilina clorhidrato, 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, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxina, diacetil monoxim, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, paracetamol, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetin, ketorolac, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomato de sodio de oro, auranofin, metotrexato, colquicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona o

betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxycina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipendilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, trietilperazina, tioproperazina, tropisetron y una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en pacientes con lesión/daño del NCS y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero sin limitación, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, RHo-D Inmunoglobulina, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, paracetamol, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, ketorolaco, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, oro, tiomalato de sodio, auranofina, metotrexato, colquicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, pero no se limita a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, d1-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritrometilfenidato, d1-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero no limitado a, manitol, furosemda, glicerol y urea.

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiaritmico, un agente bloqueante de los canales 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 utilizados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, Neurontin, oxycontin, morfina, topiramato, amitriptiline, nortriptiline, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, fenodolpam mesilato, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, RHo-D, inmunoglobulina, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, paracetamol, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colquicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxycina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipendilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, trietilperazina, tioproperazina, tropisetron y una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, pero no están limitados a: interleuquinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") y canarypox IL-2), IL-10, IL-12, y IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a, e interferón gamma-I b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; hidroxí urea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la Patente de Estados Unidos N° 5.800.819); antagonistas del canal Gardos tales como clotrimazol y derivados del triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de la sangre como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y los segundos agentes activos a un paciente pueden ocurrir simultánea o secuencialmente por las mismas o diferentes vías de administración. La idoneidad de una ruta particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí mismo (por ejemplo, si se puede administrar por vía oral sin descomponerse antes de entrar en la corriente sanguínea) y la enfermedad que se está tratando. Uno de las vías de administración para los compuestos proporcionados en la presente memoria es la oral. Las rutas de administración para los segundos agentes activos o ingredientes son conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (60ª ed., 2006).

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de enfermedad que se trate o maneje, la gravedad y el estadio de la enfermedad, y la(s) cantidad(es) de los compuestos proporcionados en la presente memoria y cualquier agente activo adicional opcional administrado concurrentemente para el paciente.

Como se discute en otra parte de la presente, también se incluye un método para reducir, tratar y/o prevenir los efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional que incluyen, entre otros, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos proporcionados en la presente memoria y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

4.4 Terapia de ciclos

En ciertas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos proporcionados en la presente memoria se administran cíclicamente a un paciente. La terapia de ciclos implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido de un descanso (es decir, discontinuación de la administración) durante un período de tiempo, y la repetición de esta administración secuencial. La terapia de ciclos 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 consecuencia, en una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra diariamente en dosis únicas o divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La terapia de ciclos también permite aumentar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. Por lo tanto, otra realización abarca la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria para más ciclos que los típicos cuando se administra solo. En otra realización más, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra durante un número mayor de ciclos que lo que normalmente causaría una toxicidad limitante de la dosis en un paciente al que no se le está administrando tampoco un segundo ingrediente activo.

En una realización, un compuesto proporcionado en la presente 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 por vía oral, con la administración del compuesto proporcionado en la presente memoria que ocurre de 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 en cada ciclo.

Típicamente, el número de ciclos durante los cuales se administra el tratamiento de combinación a un paciente será de aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos, o de aproximadamente cuatro a aproximadamente tres ciclos.

4.5 Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en la preparación de formas de dosificación unitarias individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender además uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. En la Sección 4.3, más arriba, se describen ejemplos de ingredientes activos secundarios o adicionales opcionales.

Las formas de dosificación unitaria proporcionadas en la presente memoria son adecuadas para la administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (p. ej. colirios u otras preparaciones oftálmicas), administración transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a: tabletas; comprimidos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sobres; píldoras;

pastillas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosal a un paciente, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de las formas de dosificación generalmente variarán 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 más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que se usan formas de dosificación específicas variarán entre sí y serán evidentes para los expertos en la técnica. Ver, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En una realización, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia, y en la presente se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Si un excipiente particular es adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación dependerá de una variedad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, la forma en que se administrará la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación oral, tales como las tabletas, pueden contener excipientes no adecuados para su uso en las formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede acelerarse mediante algunos excipientes tales como la lactosa o, cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. En consecuencia, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si la hay, lactosa distinta a los monosacáridos o disacáridos. Como se usa en la presente memoria, la expresión "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones sin lactosa pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones sin lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En una realización, las formas de dosificación sin lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Ver, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que la hidratación y/o humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

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

Se debe preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras se empaquetan, en una realización, usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que se puedan incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases de blíster y paquetes de tiras.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá el ingrediente activo. Dichos compuestos, a los que se hace referencia en la presente memoria como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitados a, la ruta por la cual se

va a administrar a los pacientes. En una realización, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en la presente 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 otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, las enfermedades o trastornos que se traten o manejen, y la(s) cantidad(es) de un compuesto proporcionado en la presente memoria, y cualquier agente activo adicional opcional administrado concurrentemente al paciente.

4.5.1 Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral se pueden proporcionar como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitación, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), píldoras, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes con sabor). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar mediante métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver, en general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en las formas de dosificación líquidas o en aerosol orales incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en las formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, píldoras y cápsulas) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes.

En una realización, las formas de dosificación oral son tabletas o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otra realización, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dando forma al producto en la presentación deseada si fuera necesario.

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

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente incluyen, entre otros, aglutinantes, rellenos, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

Ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en la presente incluyen, aunque sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas está presente, en una realización, en aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los disgregantes pueden usarse en las composiciones para proporcionar tabletas que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que las que contienen muy poco pueden no desintegrarse a la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, se puede usar una cantidad suficiente de disgregante, que no sea ni demasiado ni muy poco para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos, para formar formas de dosificación orales sólidas. La cantidad de disgregante utilizado varía en función del tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. En una realización, las composiciones farmacéuticas 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 se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, entre otros, agar-agar, ácido alginico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, patata o almidón de tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de las mismas.

Los lubricantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, entre otros, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, 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 zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice síloide (AEROSIL200, fabricado por WR 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 los mismos. Si se usan en cualquier caso, los lubricantes se pueden usar 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.

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

4.5.2 Formas de dosis de liberación controlada

Los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de Estados Unidos 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, hidropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los agentes activos proporcionados en la presente memoria. En una realización, se proporcionan formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para la administración oral, tales como, entre otras, tabletas, cápsulas, cápsulas de gelatina y píldoras que están adaptadas para la liberación controlada.

En una realización, los productos farmacéuticos de liberación controlada mejoran la terapia con fármacos sobre la lograda por sus equivalentes no controlados. En otra realización, el uso de una preparación de liberación controlada en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia de fármaco que se emplea para curar o controlar la afección en un tiempo mínimo.

Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y un mayor cumplimiento por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar el tiempo de aparición de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco y, de este modo, pueden afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, efectos adversos).

En otra realización, las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y la liberación gradual y continua de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de profilaxis o efecto terapéutico durante un período prolongado de tiempo. En una realización, para mantener un nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco puede liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta del cuerpo.

La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular mediante diversas condiciones que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

4.5.3 Formas de dosificación parenteral

Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a los pacientes por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. En algunas realizaciones, la administración de una forma de dosificación parenteral evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, y por lo tanto, en estas realizaciones, las formas de dosificación parenterales son estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero sin limitación, soluciones listas para la inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para la inyección, suspensiones listas para la inyección y emulsiones.

Vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: Agua Para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, entre otros, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Cloruro de Sodio y Dextrosa, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles en agua tales como, entre otros, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente memoria también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados pueden usarse para aumentar la solubilidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.134.127.

4.5.4 Formas de dosificación tópica y mucosal

Las formas de dosificación tópica y mucosal proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, pulverizaciones, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª edición, Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad oral se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales.

Excipientes adecuados (p. ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópicas y mucosales abarcadas en la presente son bien conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o una forma de dosificación dada. En una realización, los excipientes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir impregnadores o humectantes a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Ver, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también se puede ajustar para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. Además, la polaridad de un vehículo de disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se pueden ajustar para mejorar la administración. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar la hidrofiliidad o lipofilia de uno o más ingredientes activos a fin de mejorar la administración. En otras realizaciones, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, o como un agente potenciador de la liberación o potenciador de la penetración. En otras realizaciones, pueden usarse sales, solvatos o estereoisómeros de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

4.6 Kits

En una realización, los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. En otra realización, se proporcionan kits que pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos.

En una realización, un kit comprende una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Los kits pueden comprender además ingredientes activos adicionales tales como oblimersen (Genasense®), melfalán, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecán, dacarbazina, irinotecán, taxotere, IFN, inhibidor de la COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretinoína, 13 ácido cis-retinoico, o un mutante o derivado farmacológicamente activo del mismo, o una combinación de los mismos. Los ejemplos de los ingredientes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la presente memoria (véase, por ejemplo, la sección 4.3).

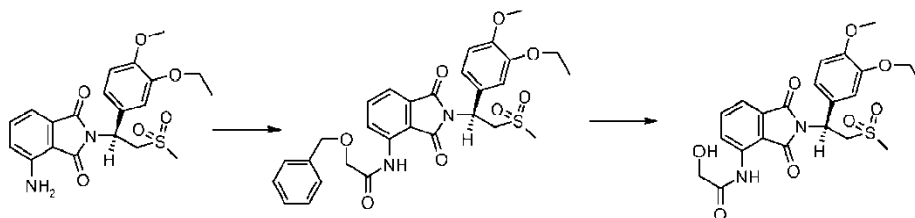
En otras realizaciones, los kits pueden comprender adicionalmente dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits pueden comprender además células o sangre para trasplantes, así como 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 reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para formar una disolución estéril libre de partículas que sea adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, entre otros, 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 tales como, entre otros, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Ejemplos

Ciertas realizaciones de la invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

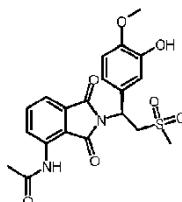
5.1 (1S)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-hidroxi-acetamida



Etapa 1: A una disolución de (1S)-4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml), se añadió diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,6 mmol), seguido de cloruro de benciloxiacetilo (0,37 ml, 2,4 mmol) a 0°C. Después de 1 hora, la mezcla se dejó calentar a 20-25°C. Después de 15 minutos, la mezcla se enfrió de nuevo a 0°C. A la mezcla enfriada, se añadió diisopropiletilamina (0,18 ml) y cloruro de benciloxiacetilo (0,14 ml). Después de 2 horas, la mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar (1S) 2-benciloxi-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (1,2 g, 88% de rendimiento).

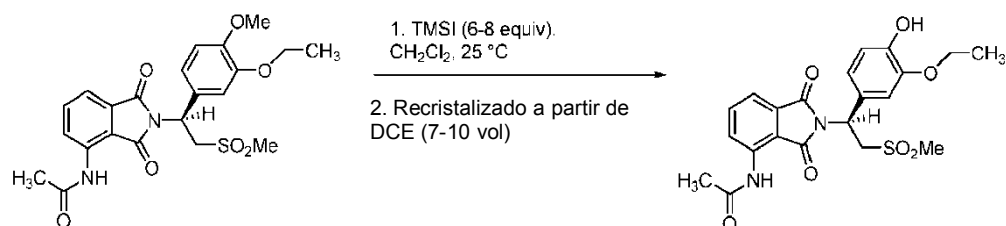
Etapa 2: Una suspensión de (1S) 2-benciloxi-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (1,2 g, 2,3 mmol), Pd/C (10% en peso, 0,12 g) en metanol (32 mL) en una botella de Parr fue agitada bajo hidrógeno durante 2 horas. A la mezcla, se añadió DMF y Pd/C extra. Después de 4 horas adicionales, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (1S) N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-hidroxiacetamida (310 mg, 28% de rendimiento): pf: 154-156°C; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,02 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,96-4,11 (m, 4H), 4,12-4,22 (m, 1 H), 4,32 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 4,2, 10,5 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88-7,13 (m, 3H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,63 (s, 1H).

5.2 Ejemplo de referencia: (S)-N-{2-[1-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida



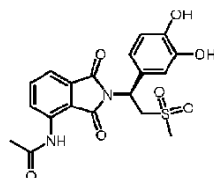
A una disolución agitada de (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (0,55 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, se agrega AlCl₃ (1,10 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se agrega agua. El producto se extrae en CH₂Cl₂ y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina para dar (S)-N-{2-[1-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida. El producto se purifica por cromatografía o recrystalización.

5.3 Ejemplo de referencia: (S)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida



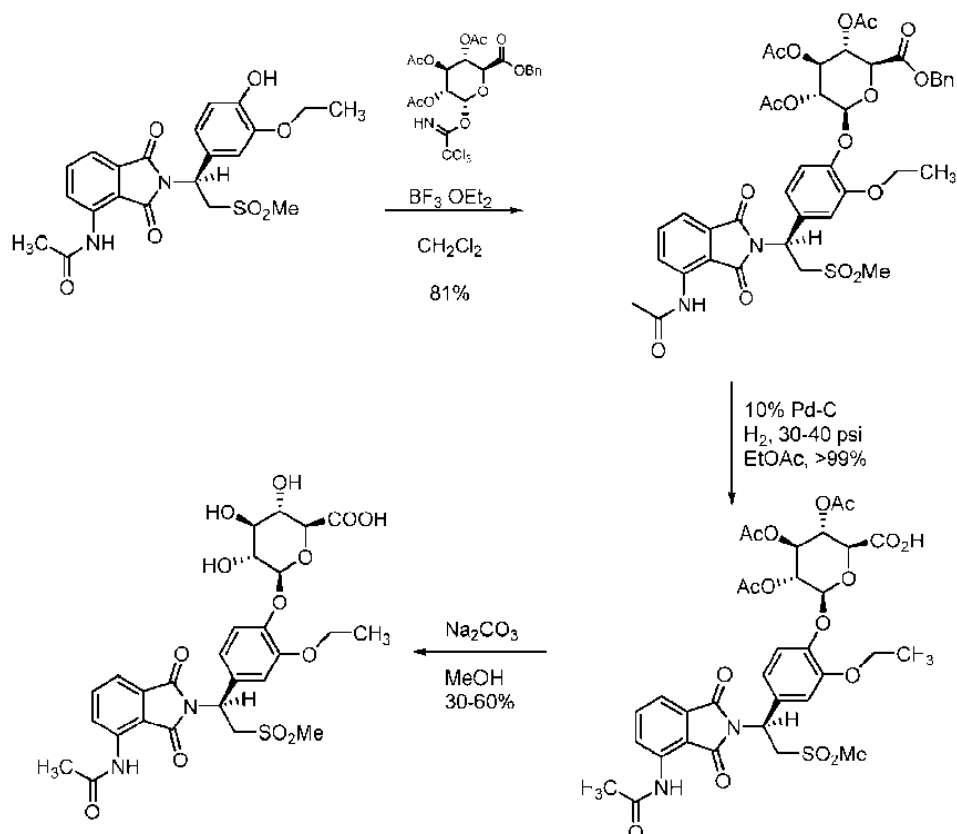
A una disolución agitada de (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (1 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro, se agrega yodotrimetilsilano (6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con salmuera y se extrae con CH₂Cl₂. El CH₂Cl₂ se elimina para dar (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida en bruto. El producto se purifica por recristalización.

5.4 Ejemplo de referencia: (S)-N-{2-[1-(3,4-Dihidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida



A una disolución agitada de (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (0,55 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, se agrega AlCl₃ (1,10 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se agrega agua. El producto se extrae con CH₂Cl₂ y el extracto orgánico se seca sobre MgSO₄. El disolvente se elimina para dar (S)-N-{2-[1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida en bruto. El producto se purifica por cromatografía de columna o recristalización.

5.5 Ejemplo de referencia: (S)-N-{2-[1-(3-Etoxi-4-glucopiranuroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida

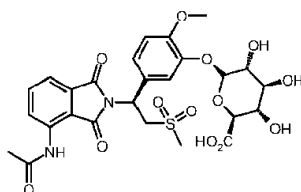


Etapa 1: Una suspensión de tricloroacetimida de (2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glucopiran)urinato de bencilo (1,16 mmol), (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida (0,94 mmol) y tamices moleculares 4A (1,75 g) en CH_2Cl_2 (42 ml) se agita a 25°C durante 30 minutos. La mezcla se enfría a -18°C, y se agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) gota a gota. La mezcla se deja calentar a -10°C. Después de

5 agitar durante 3 horas a esta temperatura, se agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ adicional (1,58 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml). La suspensión se calienta a 25°C y se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite. El disolvente se elimina a vacío para dar triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-((S)-1-(4-acetamido-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(metilsulfonil)etil)-2-etoxifenoxi)-6-((benciloxi)carbonil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo.

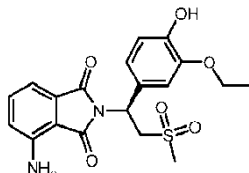
Etapa 2: Una suspensión de triacetato de (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-((S)-1-(4-acetamido-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(metilsulfonil)etil)-2-etoxifenoxi)-6-((benciloxi)carbonil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (0,17 mmol) y paladio sobre carbón vegetal (10%, 104 mg) en EtOAc (50 ml) se agita en atmósfera de H_2 durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se disuelve en metanol (40 ml) y se agrega Na_2CO_3 (0,36 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a RT y se neutraliza mediante la adición de AcOH. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-glucopiranuroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida en bruto. El producto se purifica por cromatografía en columna o recristalización.

5.6 Ejemplo de referencia: (S)-N-{2-[1-(3-Glucopiranuroxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida



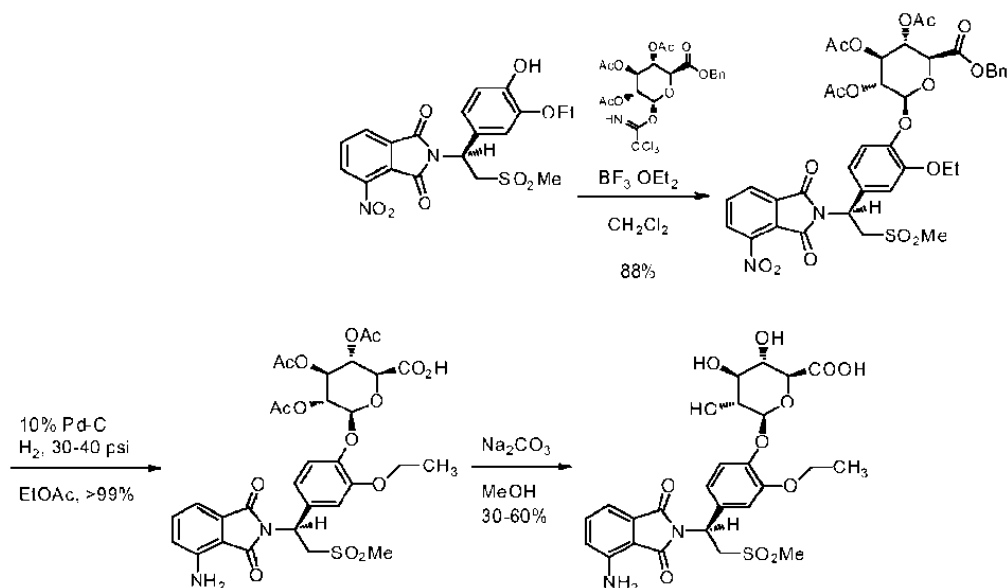
20 (S)-N-{2-[1-(3-Glucopiranuroxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida se sintetiza en base a procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.5, anterior, utilizando (S)-N-{2-[1-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-acetamida.

5.7 Ejemplo de referencia: (S)-4-Amino-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-isoindol-1,3-diona



25 A una disolución agitada de (S)-4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-isoindol-1,3-diona (1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml), se añadió yodotrimetilsilano (6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con salmuera y se extrae con CH_2Cl_2 . El disolvente se elimina a vacío para proporcionar (S)-4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-isoindol-1,3-diona en bruto. El producto se purifica por recristalización.

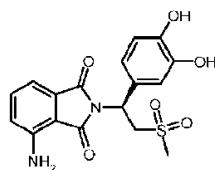
30 5.8 Ejemplo de referencia: (S)-4-Amino-2-[1-(3-etoxi-4-glucopiranuroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-isoindol-1,3-diona



Etapa 1: Una suspensión de tricloroacetimida de (2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glucopiran)urinato de bencilo (1,16 mmol), (S)-2-(1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4-nitroisoindolin-1,3-diona (0,94 mmol) y el tamiz molecular 4A (1,75 g) en CH_2Cl_2 se agita a 25°C durante 30 minutos. La mezcla se enfría a -18°C y se agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,47 mmol) en CH_2Cl_2 gota a gota. La mezcla se deja calentar a 10°C. Después de agitar durante 3 horas a esta temperatura, se agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ adicional (1,58 mmol) en CH_2Cl_2 . La suspensión se calienta a 25°C y se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite. El disolvente se elimina in vacuo para dar triacetato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-((benciloxi)carbonil)-6-(2-etoxi-4-((S)-2-(metilsulfonil)-1-(4-nitro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)fenoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo.

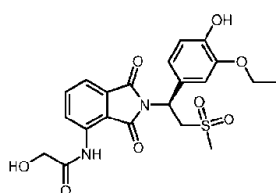
Etapa 2: Una suspensión de triacetato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-((benciloxi)carbonil)-6-(2-etoxi-4-((S)-2-(metilsulfonil)-1-(4-nitro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)fenoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo (0,17 mmol) y paladio sobre carbón vegetal (10%, 104 mg) en EtOAc es agitado bajo una atmósfera de H_2 durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se disuelve en metanol y se agrega Na_2CO_3 . Esta mezcla se agita a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría y se neutraliza mediante la adición de AcOH. El disolvente se elimina in vacuo para proporcionar (S)-4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-glucopiranuroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-isoindol-1,3-diona en bruto. El producto se purifica por cromatografía en columna o recristalización.

5.9 Ejemplo de referencia: (S)-4-Amino-2-[1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-isoindol-1,3-diona



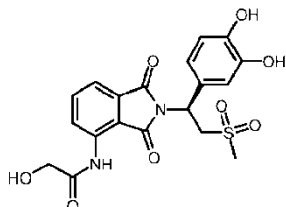
A una disolución agitada de (S)-4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-isoindol-1,3-diona (0,55 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro a temperatura ambiente, se agrega AlCl_3 (2,2 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se agrega agua. El producto se extrae en CH_2Cl_2 y el extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 . El disolvente se elimina para proporcionar (S)-4-amino-2-[1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-isoindol-1,3-diona en bruto. El producto se purifica por cromatografía en columna o recristalización.

(S)-N-[2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-2-hidroxi-acetamida



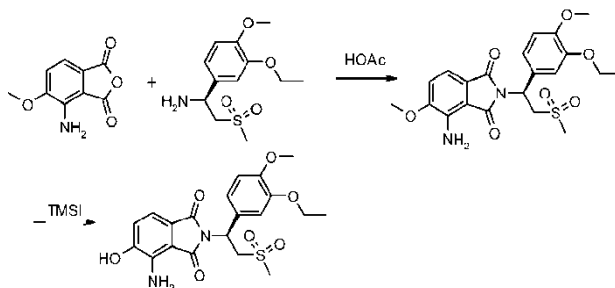
A una disolución agitada de (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-1H-isoindol-4-il}-2-hidroxi-acetamida (1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro, se agrega yodotrimetilsilano (6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con salmuera y se extrae con CH_2Cl_2 . El disolvente se elimina in vacuo para dar (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-hidroxi-acetamida en bruto. El producto se purifica por cromatografía en columna o

5.11 (S)-N-{2-[1-(3,4-Dihidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-hidroxi-acetamida



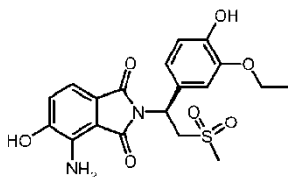
A una disolución agitada de (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-hidroxiacetamida (0,55 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro, se agrega AlCl_3 (2,20 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se agrega agua. El producto se extrae en CH_2Cl_2 . El disolvente se elimina in vacuo para dar (S)-N-{2-[1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-hidroxiacetamida. El producto se purifica por cromatografía en columna o recrystalización.

5.12 Ejemplo de referencia: (S)-4-Amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona



El anhídrido 3-amino-4-metoxifalico se prepara según un procedimiento basado en Rudolf Grewe (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen (1938), 71B 907-11). Una mezcla agitada de anhídrido de 3-amino-4-metoxifalico (1 mmol) y (S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etilamina (1 mmol) en ácido acético es calentado a reflujo durante la noche. El disolvente se elimina a vacío. El residuo se extrae con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 . El disolvente se elimina a vacío para dar la (S)-4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-5-metoxi-isoindol-1,3-diona en bruto. El producto se purifica por cromatografía en columna o recrystalización. A una disolución agitada de (S)-4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-5-metoxi-isoindol-1,3-diona (0,5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro, se agrega yodotrimetilsilano (3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con salmuera y se extrae con CH_2Cl_2 . El disolvente se elimina a vacío para proporcionar (S)-4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona en bruto. El producto se purifica por cromatografía en columna o

5.13 Ejemplo de referencia: (S)-4-Amino-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona



A una disolución agitada de (S)-4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona (1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml), se agrega yodotrimetilsilano (6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Esta mezcla se diluye con salmuera (20 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos se combinan y el disolvente se elimina a vacío para dar (S)-4-amino-2-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-5-hidroxi-isoindol-1,3-diona en bruto. El producto se purifica por cromatografía en columna.

5.14 Ensayos

5.14.1 Ensayo de inhibición de PDE 4

La inhibición de PDE 4 puede hacerse en ensayos que usen cualquier método convencionalmente conocido en la técnica. Por ejemplo, usando una modificación del método de Hill y Mitchell [Hill y Mitchell, Faseb J., 8, A217 (1994)], se cultivan células U937 (una línea celular promonocítica humana) a 1×10^6 células/ml y se recogen por centrifugación. Se lava un sedimento celular de 1×10^9 células en disolución salina tamponada con fosfato y luego se congela a -70°C para su posterior purificación o se lisan inmediatamente en tampón de homogeneización frío (Tris-HCl 20 mM, pH 7,1, 2-mercaptoetanol 3 mM, cloruro de magnesio 1 mM, ácido etilenglicol-bis-(éter de β -aminoetilo)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 0,1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 μM y leupeptina a 1 $\mu\text{g/ml}$). Las células se homogeneizan con 20 golpes en un homogeneizador Dounce y el sobrenadante que contiene la fracción citosólica se obtiene por centrifugación. El sobrenadante se carga entonces en una columna de Sephacryl S-200 equilibrada en tampón de homogeneización. La enzima de fosfodiesterasa tipo 4 en bruto se eluye en tampón de homogeneización a una velocidad de aproximadamente 0,5 ml/min y las fracciones se analizan para determinar la actividad de fosfodiesterasa usando rolipram. Las fracciones que contienen actividad de PDE 4 (sensibles al rolipram) se agrupan y se alicuotan para su uso posterior.

El ensayo de fosfodiesterasa se lleva a cabo según el procedimiento descrito por Hill y Mitchell. El ensayo se lleva a cabo en un volumen total de 100 μl que contiene diversas concentraciones de los compuestos de interés, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM y 1 μM de cAMP, de los cuales el 1% es ^3H cAMP. Las reacciones se incuban a 30°C durante 30 minutos y luego se terminan hirviendo durante 2 minutos. La cantidad de extracto que contiene PDE 4 utilizado para estos experimentos está predeterminada de modo que las reacciones están dentro del intervalo lineal y consumen menos del 15% del sustrato total. Después de la terminación de la reacción, las muestras se enfrían a 4°C y luego se tratan con 10 μl de veneno de serpiente de 10 mg/ml durante 15 minutos a 30°C . El sustrato no utilizado se elimina luego mediante la adición de 200 μl de una resina de intercambio iónico de amonio cuaternario (AG1-X8, BioRad) durante 15 minutos. A continuación, las muestras se centrifugan a 3000 rpm durante 5 minutos y se toman 50 μl de la fase acuosa para el recuento. Cada punto de datos se lleva a cabo por duplicado y la actividad se expresa como porcentaje de control. Los IC_{50} de los compuestos se determinan luego a partir de curvas de respuesta a la dosis de un mínimo de tres experimentos independientes.

5.14.2 Ensayo de inhibición de $\text{TNF}\alpha$ en PBMC

Se obtienen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes normales por centrifugación de densidad Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EE.UU.). Las células se cultivan en RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, EE.UU.) complementado con suero humano AB + al 10% (Gemini Bio-products, Woodland, CA, EE.UU.), L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, y 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomycin (Life Technologies).

Se colocan en placas PBMC (2×10^5 células) en placas de cultivo de tejido Costar de fondo plano de 96 pocillos (Corning, NY, EE.UU.) por triplicado. Las células se estimulan con LPS (de *Salmonella abortus equi*, Sigma cat.no. L-1887, St. Louis, MO, EE.UU.) a 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se disuelven en DMSO (Sigma) y se realizan diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración final de DMSO en todos los ensayos puede ser de aproximadamente 0,25%. Los compuestos se agregan a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. Después, las células se incuban durante 18-20 horas a 37°C en CO_2 al 5%, y los sobrenadantes se recogen luego, se diluyen con medio de cultivo y se analizan los niveles de $\text{TNF}\alpha$ mediante ELISA (Endogen, Boston, MA, EE.UU.). Los IC_{50} se calculan utilizando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidal, que restringe la parte superior al 100% y la inferior al 0%, lo que permite una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.14.3 Varios ensayos relacionados con la inhibición de PDE 4

5.14.3.1 Purificación y estimulación de PBMC

Las unidades de leucocitos humanos de donantes de sangre sanos (Blood Center of New Jersey, East Orange, NJ) se diluyen 1:1 con disolución salina equilibrada de Hank (HBSS) y se centrifugan a temperatura ambiente Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare) para producir células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Las PBMC se lavan en HBSS y se resuspenden en medio completo Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (RPMI 1640, BioWhittaker, Walkersville, MD), 5% de suero humano, 100 U/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomycin, 2 mM de L-glutamina) y se cuentan. Se añaden cien μl ($2 \times 10^6/\text{ml}$) de PBMC a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano (recuento final de células = $2 \times 10^5/\text{pocillo}$) y se incuban a 37°C durante 1 hora. Se añaden cincuenta μl (4x) de compuesto a cada pocillo de prueba y se añaden 50 μl de medio que contiene 1% de sulfóxido de dimetilo (DMSO) a cada pocillo de control ($[\text{DMSO}]_{\text{final}} = 0,25\%$). La placa se incuba durante 1 hora a 37°C . Las células se estimulan luego con 50 μl de 4 ng/ml de lipopolisacárido (LPS) de *Salmonella abortus equi* (Sigma) ($[\text{LPS}]_{\text{final}} = 1 \text{ ng/ml}$) y se incuban durante 18 horas a 37°C . Para la estimulación con superantígeno, las PBMC se colocan en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a 3×10^5 células/pocillo en medio completo, se pretratan con compuestos a 37°C durante 1 hora y luego se estimulan con enterotoxina estafilocócica a 100 ng/ml (SEB) (Toxin Technology, Sarasota, FL) durante 18 horas.

5.14.3.2 Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa

Las células se recogen y el aislamiento del ARN se realiza de acuerdo con las instrucciones del fabricante (por ejemplo, RNeasy, Qiagen, Valencia, CA). La transcripción inversa se realiza convirtiendo 1 µg de ARN en ADNc para cada muestra de acuerdo con el protocolo del fabricante (por ejemplo, RT Kit, Applied Biosystems, Foster City, CA). La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (PCR) se realiza para el análisis de la expresión génica utilizando 50 ng de ADNc por muestra. Los ensayos de expresión génica para genes diana y el control de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) endógeno pueden ser, por ejemplo, de Applied Biosystems. La expresión se mide en un PCR System 7500 en tiempo real (Applied Biosystems). Las cuantificaciones relativas se calculan, por ejemplo, con el software SDS v.1.3.1.

5.14.3.3 Análisis de proteínas de quimioquinas y citoquinas

Se transfiere un sobrenadante de 50 µl de cada pocillo a nuevas placas de 96 pocillos de fondo redondo y se almacena a -20°C para el análisis de citoquinas mediante matriz citométrica de perlas usando un instrumento Luminex IS 100 (Luminex Corporation, Austin, TX). Los kits LincoPlex con perlas unidas a anticuerpos para la tecnología Luminex xMAP (Millipore) se combinan en un formato múltiplex antes del ensayo. El análisis de datos se realiza utilizando el software Upstate Beadview. Los niveles de IL-2 e IFN-γ de PBMC estimuladas por SEB se miden por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (R & D Systems).

5.14.3.4 Aislamiento y estimulación de PMN

Las células polimorfonucleares (PMN) se aíslan de leucocitos humanos mediante la separación de PBMC usando centrifugación en gradiente de Ficoll para eliminar las PBMC. Los eritrocitos se eliminan por sedimentación en dextrano al 3% seguido de lisis hipotónica en disolución salina al 0,2%. Finalmente, cualquier monocito contaminante se agota utilizando perlas magnéticas de HLA de clase II. Las PMN (3×10^5 células/pocillo) se tratan previamente con compuesto titulado durante 1 hora, y luego se estimulan con partículas de Zymosan A (S. cerevisiae destruidas por calor) a varias dosis. Se agrega sulfato de polimixina B (40 nM final) a todas las muestras para neutralizar cualquier LPS contaminante. Después de la incubación durante la noche, los sobrenadantes se recogen y se analizan para detectar IL-8 mediante ELISA.

Para la producción de LTB₄, las PMN se resuspenden en disolución salina tamponada con fosfato sin calcio ni magnesio (BioWhittaker) que contiene ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (HEPES) 10 mM (pH = 7,2) y se siembran en placas de cultivo de 96 pocillos a una concentración de $1,7 \times 10^6$ células/pocillo. Las células se tratan con 50 µM de timerosal (Sigma)/1 mM de CaCl₂/1 mM de MgCl₂ durante 15 minutos a 37°C, 5% de CO₂, luego se tratan con compuesto en una concentración final de DMSO de 0,01% por duplicado durante 10 minutos. Las PMN se estimulan con 1 µM de formil-Met-Leu-Phe (fMLF, Sigma) durante 30 minutos, luego se lisan mediante la adición de metanol (20% de concentración final) y se congelan en un baño de hielo seco/isopropanol durante 10 minutos. Los lisados se almacenan a -70°C hasta que el contenido de LTB₄ se mide por ELISA de LTB₄ competitivo (R & D Systems).

Para la expresión de CD18/CD11b (Mac-1), las PMN se tratan previamente con compuesto durante 10 minutos y se estimulan con N-formil-Met-Leu-Phe (fMLF) durante 30 minutos, luego se colocan en hielo, se tiñen con anti-CD18-FITC y anti-CD11b-PE y se analizan por citometría de flujo usando un citómetro de flujo Calibur (FACS) clasificador celular activado por fluorescencia (BD Biosciences).

Para medir la adhesión de neutrófilos a células endoteliales, se cultivan en placas células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC, Anthrogenesis Corporation, Cedar Knolls, NJ) de 96 pocillos (5×10^5 células por pocillo) en medio que contiene 2% de SFB 4 días antes del experimento para asegurar la adhesión de HUVEC a la placa. El día del experimento, los neutrófilos se aíslan de los leucocitos humanos y se marcan con el colorante fluorescente Calcein-AM (Molecular Probes, Oregon) durante 1 hora. Los neutrófilos marcados (2×10^5 por pocillo) se añaden a los HUVEC adheridos y se tratan previamente con el compuesto durante 10 minutos a 37°C en una incubadora humidificada con 5% de CO₂. Se agrega fMLF para desencadenar la adhesión de neutrófilos a HUVEC durante 30 minutos. Las células se lavan con PBS que contiene glucosa al 2% para eliminar los neutrófilos no adherentes, y se midió el número de neutrófilos adherentes en un fluorímetro.

Para los ensayos de producción de IL-8, se cultivan en placas PMN en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a 3×10^5 células/pocillo en medio completo, se tratan con compuesto por duplicado en una concentración final de DMSO de 0,1% durante 1 hora a 37°C, 5% de CO₂. A continuación, las PMN se estimulan con Zymosan A hervido no ozonizado (Sigma) a $2,5 \times 10^5$ partículas/pocillo durante 18 horas. Los sobrenadantes se recogen y se prueban para detectar IL-8 mediante ELISA (R & D Systems).

5.14.3.5 Purificación y estimulación de células NK

Las células NK se aíslan de unidades de leucocitos de donantes de sangre sanos mediante incubación de 30 minutos con cóctel RossetteSep para el enriquecimiento de células NK mediante selección negativa (StemCell Technologies, Inc.), seguido de centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Hypaque. Las células CD56⁺ NK se aislaron a una pureza de ~85% como se determinó por citometría de flujo. Las placas de fondo plano se recubren

con 100 µg/ml de IgG humana (Sigma) durante la noche a 4°C. La IgG no ligada se elimina. Las células NK se cultivan en placas a 2×10^5 células/pocillo en las placas de 96 pocillos, y se agrega 10 ng/ml de IL-2 (R & D Systems, Minneapolis MN). El compuesto de ensayo se agrega luego a los pocillos de la placa. Después de una incubación de 48 horas, los sobrenadantes se recogen y se analizan para determinar los niveles de TNF- α , IFN- γ , GM-CSF y MIP-1 α mediante ELISA (R & D Systems).

5.14.3.6 Proliferación de queratinocitos, producción y viabilidad de TNF- α

Para estudios de proliferación, los queratinocitos epidérmicos del prepucio neonatal humano (células HEKn) se obtienen de Cell Applications, Inc. (San Diego, CA) y se sembraron a 3000 células/pocillo en placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos durante dos días. La proliferación celular se mide usando el Kit de conteo celular (Dojindo Molecular Technologies, Inc, Gaithersburg, MD). Para los estudios de producción y viabilidad de TNF- α , las células HEKn se obtienen de Cascade Biologies (Portland, OR) y se cultivan en medio libre de suero complementado con factores de crecimiento. Cuando las células alcanzan un 80% de confluencia, las células se tripsinizan y cultivan en placas a 1×10^5 células/pocillo en placas de 6 pocillos. Las placas se incuban durante 24 horas para permitir la adhesión celular. Las células HEKn se tratan con el compuesto de prueba o DMSO al 0,1% como control del vehículo durante 1 hora antes de la irradiación con ultravioleta B (UVB) con 50 mJ/cm² en un UV Stratalinker 2400 (Stratagene, La Jolla, CA) calibrado con Bombillas 312 nm UVB. Los medios y los compuestos se reemplazan y las células se incuban durante 18 horas. Los sobrenadantes se eliminan para analizarlos en un ELISA de TNF- α antes de añadir 100 µl de reactivo de trifosfato de adenosina (ATP) (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT) a cada pocillo para evaluar la viabilidad. Los lisados se transfieren a placas y se agitan durante 2 minutos antes de leer la quimioluminiscencia en un contador de luminiscencia TopCount NXT (PerkinElmer Life & Analytical Sciences).

5.14.4 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 American Type Culture Collection (Manassas, VA, EE.UU.). La proliferación celular, tal como se indica mediante la incorporación de ³H-timidina se mide en todas las líneas celulares de la siguiente manera.

Las células se cultivan en placas de 96 pocillos a 6000 células por pocillo en medio. Las células se tratan previamente 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% de DMSO por triplicado a 37°C en una incubadora humidificada con 5% de CO₂ durante 72 horas. Luego se agrega un microcurio de ³H-timidina (Amersham) a cada pocillo, y las células se incuban nuevamente a 37°C en una incubadora humidificada a 5% de CO₂ durante 6 horas. Las células se cosechan en placas filtrantes UniFilter GF/C (Perkin Elmer) usando una cosechadora de células (Tomtec), y las placas se dejan secar durante la noche. Se agrega Microscint 20 (Packard) (25 µl/pocillo) y las placas se analizan en TopCount NXT (Packard). Cada pocillo se cuenta por minuto. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calcula promediando todos los triplicados y normalizándose al control con DMSO (inhibición del 0%). Cada compuesto se prueba en cada línea celular en tres experimentos separados. Las IC₅₀ finales se calculan utilizando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidal, que restringe la parte superior al 100% y la inferior al 0%, lo que permite una pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.14.5 Análisis del ciclo celular

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

5.14.6 Análisis de la apoptosis

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria en diversos puntos de tiempo, luego 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 minutos. Las muestras se analizan utilizando citometría de flujo.

5.14.7 Ensayo de antiproliferación

Día 1: Las células se siembran en placas de 96 pocillos con 50 µl/pocillo en 10% FBS RPMI (con Glutamina, sin tira de pluma) durante la noche. Se usan las siguientes células:

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

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

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

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

Día 2: Los compuestos se diluyen en serie de 0,00001 μM ~ 10 μM (o 0,000001 ~ 1 μM) con 50 μl /pocillo (de 2x) y se agregan a las placas por duplicado con un control positivo relativo. Las placas se incubaron luego a 37°C durante 72 horas.

- 5 Día 5: Los resultados son detectados por el método CellTiter Glo. Se añaden 100 μl /pocillo de reactivo CellTiter Glo a las placas y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente, y luego se analizan en el lector Top Count. La IC_{50} de cada compuesto se basa típicamente en el resultado de dos o más experimentos individuales.

5.15 Inhibición de PDE 4

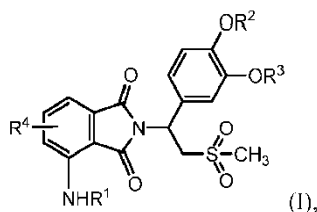
- 10 La capacidad de (1S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-hidroxi-acetamida para inhibir PDE 4 se determinó usando procedimientos sustancialmente similares a los descritos en las Secciones 5.6.1 y 5.6.3, anteriores. A partir de la prueba, se determinó que el valor IC_{50} del compuesto probado es de aproximadamente 0,01 μM , lo que indica que el compuesto es eficaz para inhibir la PDE 4.

5.8 Inhibición de $\text{TNF}\alpha$

- 15 La capacidad de (1S) N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-2-hidroxi-acetamida para inhibir $\text{TNF}\alpha$ se determinó usando procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la Sección 5.6.2, anterior. A partir de la prueba, se determinó que el valor IC_{50} del compuesto probado es de aproximadamente 0,2 μM , lo que indica que el compuesto es eficaz para inhibir el $\text{TNF}\alpha$.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I):



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

5 R¹ es -C(O)R⁵, en donde R⁵ es metilo sustituido con -OH;

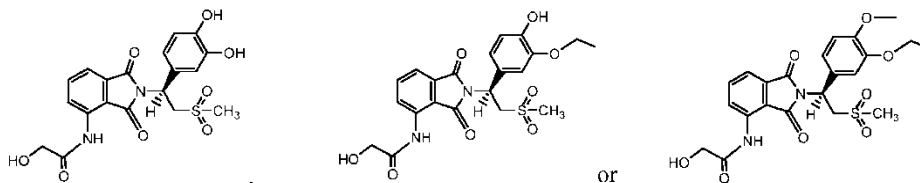
R² es hidrógeno, metilo o glucurónido (gluc);

R³ es hidrógeno, etilo o gluc;

R⁴ es hidrógeno o hidroxilo.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que R³ es etilo.

10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto es:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar, controlar o prevenir una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un paciente, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con la angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el asbesto que es mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redondeada, masas fibróticas y cáncer de pulmón, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del NCS, lesión del NCS, aterosclerosis, sueño disfuncional, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con el TNFα que es endotoxemia o síndrome por choque tóxico; caquexia; síndrome de dificultad respiratoria en adultos; enfermedades de resorción ósea tales como artritis; hipercalcemia; Reacción de Injerto Contra Huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; apoplejía; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide, artritis gotosa, espondilitis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriásica y otras afecciones artríticas, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad de injerto contra huésped, emaciación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, VIH, SIDA e infecciones oportunistas en el SIDA; trastornos tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post isquémica, malaria, infección por micobacterias, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, fiebre, caquexia, rechazo de injertos, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como las causadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.