

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 253**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008** **E 16170365 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019** **EP 3101017**

54 Título: **Derivados de isoindolina 4'-O-sustituidos y composiciones que los comprenden y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

20.03.2007 US 919323 P

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

05.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RUCHELMAN, ALEXANDER, L.;
MULLER, GEORGE, W.;
MAN, HON-WAH y
SHEN-CHU CHEN, ROGER**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 734 253 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 isoindolina 4'-O-sustituidos y composiciones que los comprenden y métodos de uso de los mismos

1. Campo

5 Se describen en la presente memoria derivados de isoindolina 4'-O-sustituidos. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para tratar, prevenir y atender de manera integral diferentes trastornos usando los compuestos y las composiciones.

2. Antecedentes

2.1 Biopatología del cáncer y otras enfermedades

10 El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento del número de células anómalas procedentes de un tejido normal dado, la invasión de tejidos adyacentes por estas células anómalas, o expansión linfática o transmitida por la sangre de células malignas a ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Datos clínicos y estudios de biología molecular indican que el cáncer es un proceso de múltiples etapas que empieza con cambios preneoplásicos minoritarios, que en determinadas condiciones evolucionan a neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar de forma clonal y desarrollar una mayor capacidad para la invasión, crecimiento, metástasis y heterogeneidad, en especial en condiciones en las que las células neoplásicas escapan de la vigilancia inmunitaria del hospedante. Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3ª ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

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

25 Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han elucidado varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumor. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citoquinas con propiedades angiogénicas. Los ejemplos de estas citoquinas incluyen el factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y TNF- α . Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la posterior rotura de la matriz extracelular donde son almacenadas algunas citoquinas (p. ej., b-FGF). La angiogénesis también puede ser inducida indirectamente por el reclutamiento de células inflamatorias (en particular macrófagos) y su posterior liberación de citoquinas angiogénicas (p. ej., TNF- α , b-FGF).

30 Una variedad de otras enfermedades y trastornos también están asociados con, o caracterizados por angiogénesis indeseada. Por ejemplo, la angiogénesis potenciada o no regulada se ha implicado en una serie de enfermedades y afecciones médicas que incluyen, pero no se limitan a enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización en ángulo), enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunitarias. Los ejemplos de dichas enfermedades y afecciones incluyen, pero no se limitan a: retinopatía diabética; retinopatía del prematuro; rechazo de injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis; y vitreoretinopatía proliferativa.

35 Por consiguiente, los compuestos que controlan la angiogénesis o inhiben la producción de algunas citoquinas, incluyendo el TNF- α , pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de diferentes enfermedades y afecciones.

2.2. Métodos de tratamiento del cáncer

45 La terapia actual del cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento con radiación, para erradicar células neoplásicas en un paciente (véase, p. ej., Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia del cáncer podría implicar también tratamiento biológico o inmunoterapia. Todos estos procedimientos suponen inconvenientes importantes para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada para la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente.

50 Además, la cirugía puede no eliminar completamente el tejido neoplásico. La terapia con radiación solo es eficaz cuando el tejido neoplásico presenta una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La terapia con radiación a menudo también puede producir efectos secundarios graves. La terapia hormonal raramente se da como un agente individual. Aunque la terapia hormonal puede ser eficaz, a menudo se usa para prevenir o retrasar la reaparición del cáncer después de que otros tratamientos hayan eliminado la mayoría de las células de cáncer. Las

terapias biológicas e inmunoterapias son limitadas en número y pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o hinchamientos, síntomas de tipo gripe, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

5 Con respecto a la quimioterapia, hay una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. Una mayoría de agentes quimioterapéuticos actúan inhibiendo la síntesis de ADN, directa o indirectamente, inhibiendo la biosíntesis de precursores de trifosfato de desoxirribonucleótido, para prevenir la replicación del ADN y la división celular concomitante. Gilman et al., Goodman and Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª Ed. (McGraw Hill, New York).

10 A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., cap. 12, sec. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia produce efectos secundarios importantes, y a veces peligrosos, incluyendo náuseas graves, depresión de la médula ósea e inmunosupresión. Además, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, las células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares usados en el protocolo de tratamiento a menudo demuestran ser resistentes a otros fármacos, incluso aunque estos fármacos actúen por mecanismos diferentes de los de los fármacos usados en el tratamiento específico. Este fenómeno se llama fármaco pleiotrópico o multiresistencia a fármacos. Debido a la resistencia a fármacos, muchos cánceres demuestran o se hacen refractarios a los protocolos de tratamiento quimioterapéutico convencionales.

20 Otras enfermedades o afecciones asociadas con, o caracterizadas por angiogénesis indeseada, también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como la protamina, heparina y esteroides son útiles en el tratamiento de algunas enfermedades específicas. Taylor et al., *Nature* 297:307 (1982); Folkman et al., *Science* 221:719 (1983); y patentes de EE.UU. nº 5.001.116 y 4.994.443.

25 Todavía hay una necesidad significativa de métodos seguros y eficaces de tratamiento, prevención y atención integral del cáncer y otras enfermedades y afecciones, incluyendo enfermedades que son refractarias a tratamientos convencionales, tales como la cirugía, terapia con radiación, quimioterapia y terapia hormonal, que reduzcan o eviten a la vez las toxicidades y/o los efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

3. Resumen

30 Se proporcionan en la presente memoria, compuestos de isoindolina 4'-O-sustituidos tal como se definen en las reivindicaciones, y sus sales, solvatos (p. ej., hidratos), clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

También se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para usar en métodos de tratamiento y atención integral de diferentes enfermedades o trastornos. Los métodos comprenden administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o atención integral una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

35 Se proporcionan además, compuestos o composiciones de la invención para usar en métodos de prevención de diferentes enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente que necesite dicha prevención, una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

40 También se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas, formas farmacéuticas unitarias, posologías y kits que comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

4. Descripción detallada

En una realización se proporcionan compuestos de isoindolina tal como se definen en las reivindicaciones, y sus sales, solvatos, clatratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

45 En otra realización, se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para usar en métodos de tratamiento, atención integral y prevención de diferentes enfermedades o trastornos, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables. Se describen en la presente memoria ejemplos de enfermedades y trastornos.

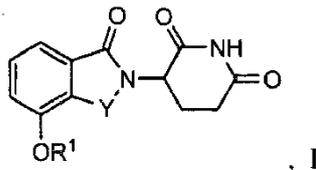
50 En otras realizaciones, un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, se administra en combinación junto con otro fármaco ("segundo agente activo") o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (p. ej., proteínas y anticuerpos), de los cuales se incluyen ejemplos en la presente memoria, así como citoblastos. Los métodos o terapias que se pueden usar en combinación con la administración de compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica,

terapia con radiación y otras terapias no basadas en fármacos, usadas actualmente para tratamiento, prevención o atención integral de diferentes trastornos descritos en la presente memoria.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas (p. ej., formas farmacéuticas unitarias) que se pueden usar en los usos proporcionados en la presente memoria. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un segundo agente activo.

4.1 Compuestos

En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria para usar en las composiciones farmacéuticas y métodos, tienen la fórmula I:



o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde Y es CH₂ y R¹ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo o heterocicilcarbonilo; donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más, en algunas realizaciones, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, uno, dos o tres grupos seleccionados de alcoxi, halógeno, alquilo, carboxi, alquilaminocarbonilo, alcocicarbonilo, nitro, amina, nitrilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alquilsulfonilo.

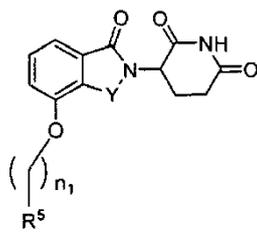
En algunas realizaciones, R¹ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos o tres grupos seleccionados de alcoxi, halógeno, alquilo y alquilsulfonilo. En una realización, R¹ es arilo, aralquilo o heteroarilalquilo. En algunas realizaciones, el anillo de arilo o heteroarilo en el grupo R¹ es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones, el anillo de heteroarilo en el grupo R¹ es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S. En algunas realizaciones, el anillo de arilo o heteroarilo en el grupo R¹ es un anillo bicíclico. En algunas realizaciones, el anillo de heteroarilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y está unido al grupo alquilo por un heteroátomo en el anillo. En algunas realizaciones, el anillo de heteroarilo está unido al grupo alquilo por un átomo de carbono en el anillo.

En una realización, R¹ es fenilo, bencilo, naftilmetilo, quinolilmetilo, benzofurilmetilo, benzotienilmetilo, furilmetilo o tienilmetilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos o tres grupos seleccionados de alcoxi, halógeno, alquilo y alquilsulfonilo. En una realización, R¹ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de metoxi, cloro, bromo, fluoro, metilo y metilsulfonilo.

En otras realizaciones, R¹ es 2-metoxifenilo, bencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 3,5-diclorobencilo, 3-fluorobencilo, 3-bromobencilo, 3-metilbencilo, 4-metilsulfonilbencilo, 3-metoxibencilo, naftilmetilo, 3-quinolilmetilo, 2-quinolilmetilo, 2-benzofurilmetilo, 2-benzotienilmetilo, 3-clorotien-2-ilmetilo, 4-fluorobenzotien-2-ilmetilo, 2-furilmetilo, 5-clorotien-2-ilmetilo o 1-naft-2-iletilo.

En una realización, R¹ es heterociclilo. En algunas realizaciones, el anillo de heterociclilo en el grupo R¹ es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S. En algunas realizaciones, el anillo de heterociclilo en el grupo R¹ es piperidinilo o tetrahidropiranilo.

En algunas realizaciones, los compuestos tienen la fórmula:



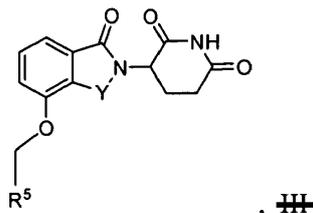
en donde Y es CH₂ y R⁵ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de alquilo, halógeno, alcoxi, carboxi, alquilaminocarbonilo, alcocicarbonilo, nitro, amina, nitrilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alquilsulfonilo; n₁ es 0-5, y las otras variables son como se describen en otra parte en la presente memoria.

En una realización, n_1 es 0 o 1. En algunas realizaciones, R^5 se selecciona de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, benzofurilo, benzotienilo y quinolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de metilo, metoxi, cloro, fluoro, bromo y metilsulfonilo. En otras realizaciones, R^5 es fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-bromofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-metoxifenilo, naftilo, 3-quinolilo, 2-quinolilo, 2-benzofurilo, 2-benzotienilo, 3-clorotien-2-ilo, 4-fluorobenzotien-2-ilo, 2-furilo, 5-clorotien-2-ilo o 1-naftil-2-ilo.

5

En una realización, n_1 es 0 o 1. En algunas realizaciones, R^5 se selecciona de fenilo, bencilo, naftilo, furilo, tienilo, benzofurilo, benzotienilo y quinolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de metilo, metoxi, cloro, fluoro, bromo y metilsulfonilo.

10 En una realización, los compuestos tienen la fórmula

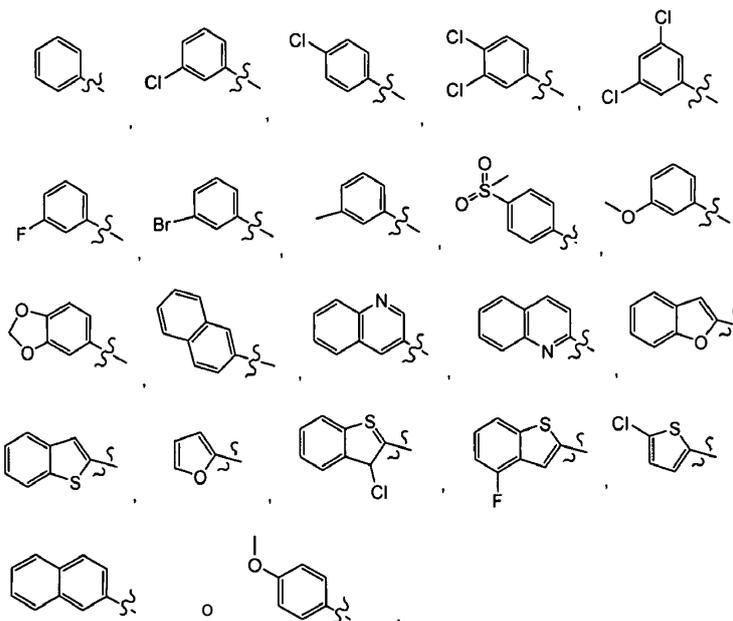


en donde las variables son como se describen en otra parte en la presente memoria, y

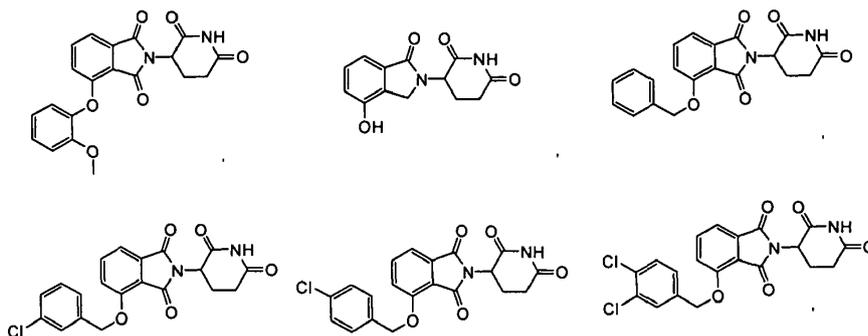
en donde Y es CH_2 .

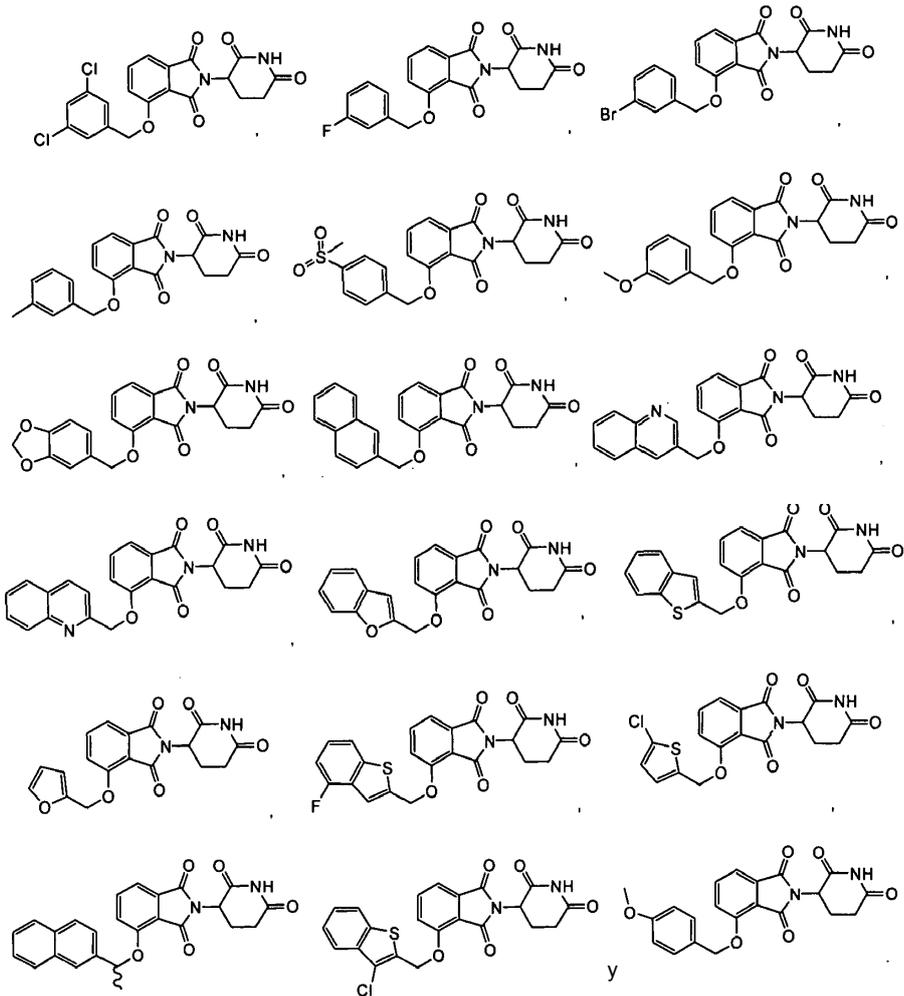
En una realización, R^5 es

15

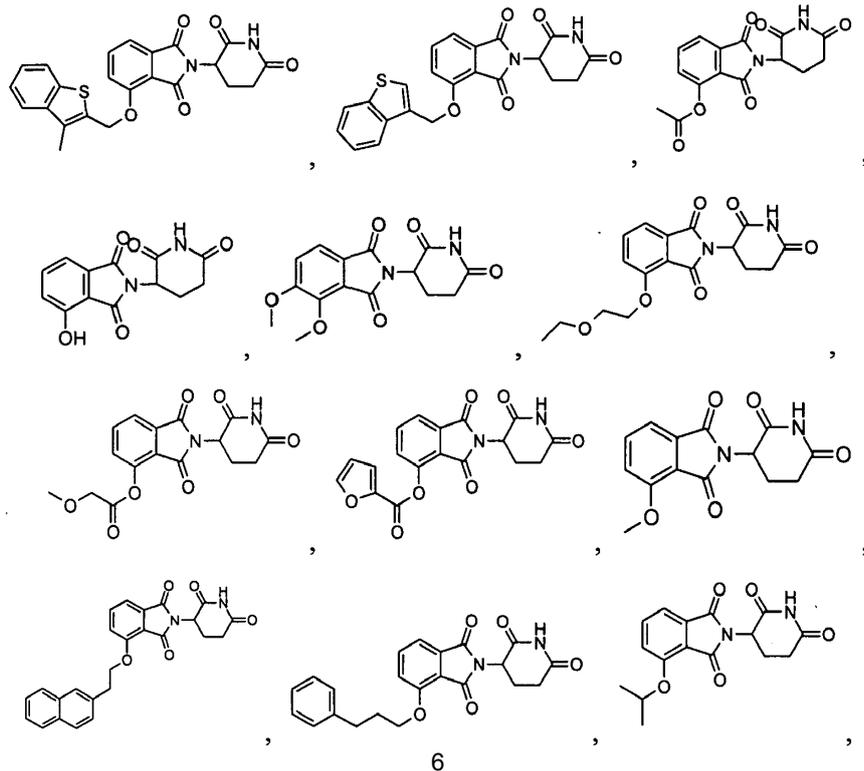


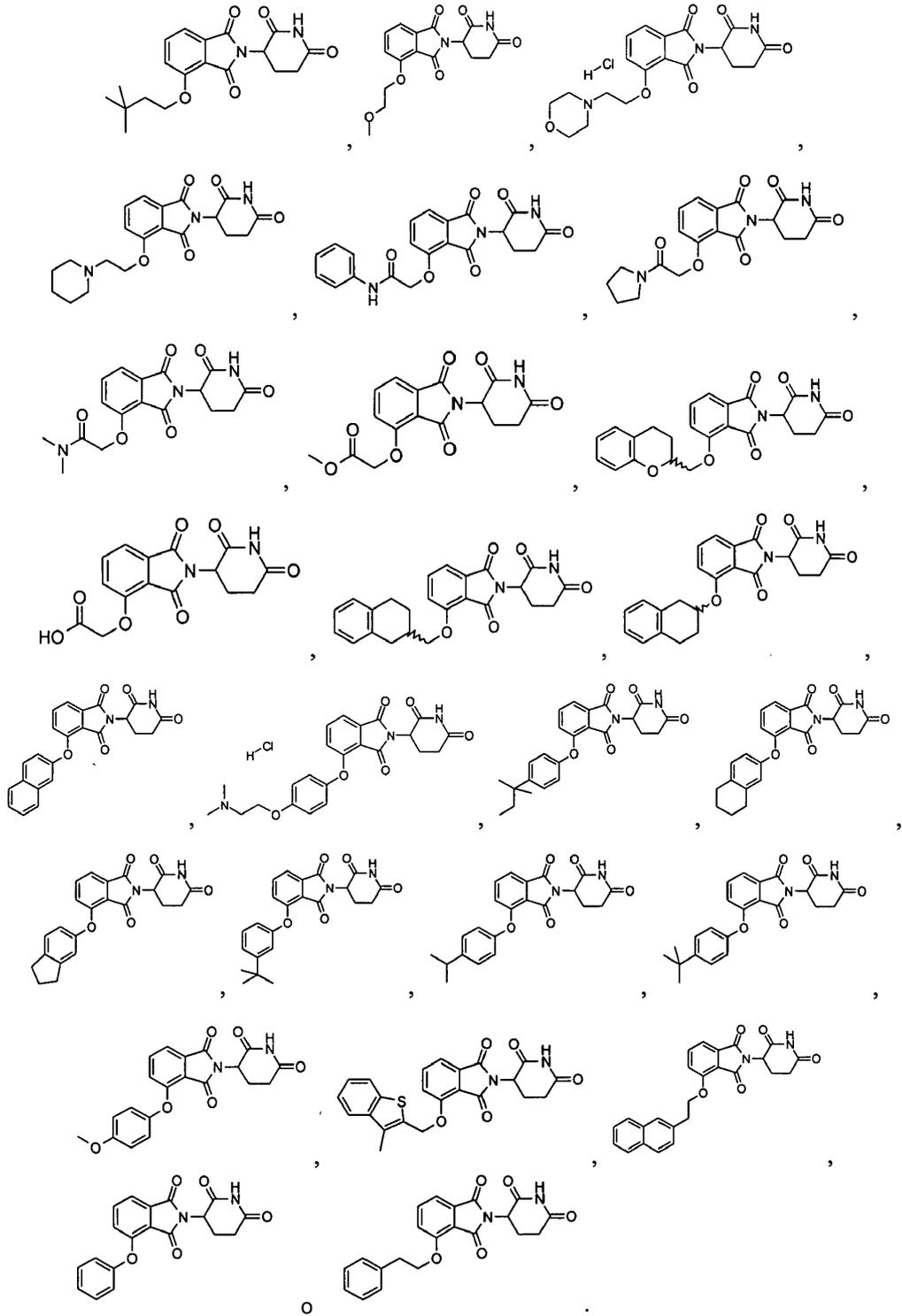
20 Los ejemplos de referencia incluyen, pero no se limitan a los citados a continuación, o una de sus sales, solvatos (p. ej., hidratos), profármacos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables:



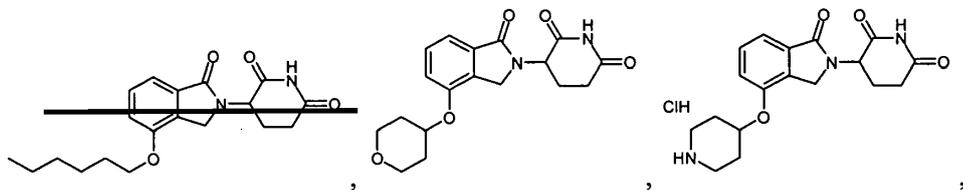


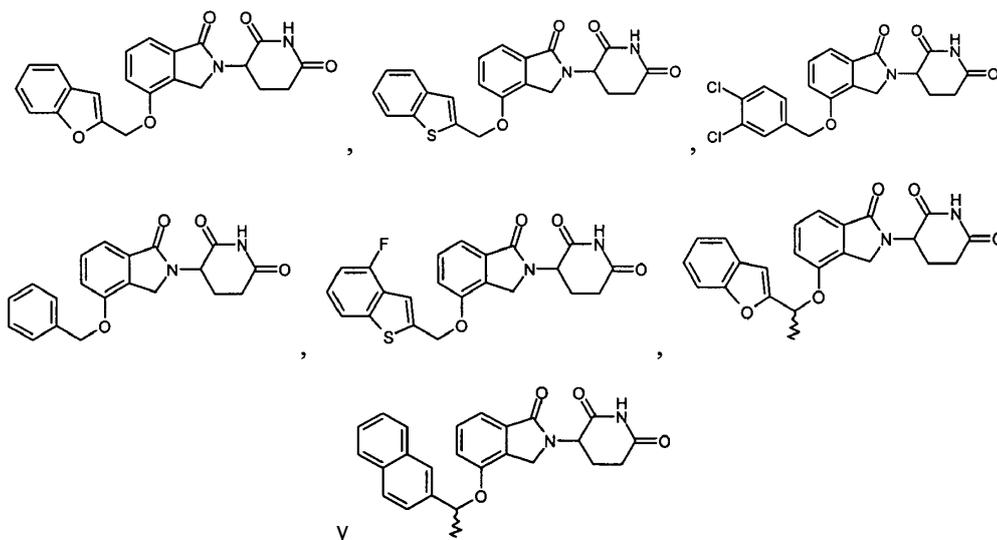
En algunos ejemplos de referencia, el compuesto es:





En una realización, el compuesto se selecciona de





Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique de otra forma, 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, pero no limitado a acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucurónico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. En una realización, son adecuados los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique de otra forma, 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 la presente memoria, y salvo que se especifique de otra forma, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar o puede reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a compuestos que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfatos biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos bien conocidos, tales 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, New York 1985).

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique de otra forma, las expresiones "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significa 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 absorción, 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 no se limitan a carbamatos que incluyen restos alquilamina inferior, etilendiamina sustituida, aminoácido, hidroxilamina, amina heterocíclica y heteroaromática y poliéter-aminas.

Como se usa en la presente memoria y salvo que se especifique de otra forma, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantiomérica/estereoisoméricamente puros y enantiomérica/estereoisoméricamente enriquecidos proporcionados en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "estereoisoméricamente puro" significa que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente exento de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente exenta del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente exenta de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico 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 los otros estereoisómeros 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, más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 98% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 2% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto o más de aproximadamente 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 1% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "estereoisoméricamente 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 la presente memoria, y salvo que se indique otra cosa, la expresión "enantioméricamente puro" significa una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. Igualmente, la expresión "enantioméricamente enriquecido" significa una composición estereoisoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se indique otra cosa, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene un número de carbonos como se especifica en la presente memoria. En algunas realizaciones, los grupos alquilo tienen de 1 a 15, 1 a 10, 1 a 6, o 1 a 3 átomos de carbono. 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, alqueno se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces. Las cadenas de carbonos de alqueno de ejemplo contienen de 2 a 20 carbonos, y en algunas realizaciones contienen de 1 a 8 dobles enlaces, y las cadenas de carbono de alqueno de 2 a 16 carbonos, en algunas realizaciones, contienen de 1 a 5 dobles enlaces.

Como se usa en la presente memoria, alquino se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces. Las cadenas de carbonos de alquino de 2 a 20 carbonos, en algunas realizaciones, contienen de 1 a 8 triples enlaces, y las cadenas de carbonos de alquino de 2 a 16 carbonos, en algunas realizaciones, contienen de 1 a 5 triples enlaces. Los grupos alqueno y alquino de ejemplo en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a eteno, propeno, buteno, penteno, acetileno y hexino. Como se usa en la presente memoria, alquilo inferior, alqueno inferior y alquino inferior se refiere a cadenas de carbonos que tienen de aproximadamente 1 o aproximadamente 2 átomos de carbono hasta aproximadamente 6 carbonos.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique de otra forma, el término "cicloalquilo" significa una especie de alquilo que es cíclica y contiene de 3 a 15, 3 a 9, 3 a 6, o 3 a 5 átomos de carbono, sin dobles enlaces alternados o en resonancia entre los 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 sustituyentes. En algunas realizaciones, un cicloalquilo puede ser un cicloalquilo condensado con grupos arilo o heteroarilo.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique de otra forma, el término "heterocicloalquilo" significa un cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos tales como, pero no limitado a N, S y O. En algunas realizaciones, un grupo heterocicloalquilo contiene de 2 a 14, 2 a 8, 2 a 7, 2 a 5, o 2 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo puede ser un heterocicloalquilo condensado con grupos arilo o heteroarilo.

Como se usa en la presente memoria, 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 tricíclicos así como restos carbocíclicos condensados con benzo, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Específicamente, el grupo arilo puede ser un anillo mono, bi o tricíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno, fenantrenilo y naftilo.

Como se usa en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico, en algunas realizaciones, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros, donde uno o más, en una realización de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo son un heteroátomo, es decir, un elemento distinto del carbono, incluyendo, pero no limitado a nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de benceno. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a furilo, imidazolilo, indolinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

- 5 Como se usa en la presente memoria, "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico, en una realización de 3 a 10 miembros, en otra realización de 4 a 7 miembros, en una realización adicional de 5 a 6 miembros, donde uno o más, en algunas realizaciones de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo, pero no limitado a nitrógeno, oxígeno o azufre. En realizaciones donde el o los heteroátomos son nitrógeno, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterociclicilalquilo, acilo, guanidino, o el nitrógeno puede estar cuaternizado para formar un grupo amonio donde los sustituyentes se seleccionan como antes.
- 10 Como se usa en la presente memoria, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se sustituye por un grupo arilo.
- Como se usa en la presente memoria, "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se sustituye por un grupo heteroarilo.
- 15 Como se usa en la presente memoria, "alquilaminocarbonilo" se refiere a C(O)NHR en el que R es alquilo, incluyendo alquilo inferior. Como se usa en la presente memoria, "dialquilaminocarbonilo" se refiere a C(O)NR'R en el que R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior; "carboxamida" se refiere a grupos de fórmula -NR'COR en los que R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior.
- Como se usa en la presente memoria, "arilaminocarbonilo" se refiere a -C(O)NHR en el que R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.
- Como se usa en la presente memoria, "halogeno-", "halógeno" o "haluro" se refiere a F, Cl, Br o I.
- 20 Cuando el número de cualquier sustituyente dado no se especifica (p. ej., "halogenoalquilo"), pueden estar presentes uno o más sustituyentes. Por ejemplo, "halogenoalquilo" puede incluir uno o más del mismo o diferentes halógenos.
- Debe indicarse que si hay discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se le da más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, línea nevrilla o de rayas, debe interpretarse que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.
- 25
- #### 4.2. Métodos de tratamiento, prevención y atención integral
- Se proporciona en la presente memoria un compuesto de la invención o una de sus sales, solvatos (p. ej., hidrato), clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, para usar en métodos de tratamiento, prevención y/o atención integral de diferentes enfermedades o trastornos.
- 30 Los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a cáncer, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor incluyendo, pero no limitado a síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"), degeneración macular ("DM") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el asbesto, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (p. ej., anemia), trastornos relacionados con el TNF α y otras enfermedades y trastornos.
- 35
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique de otra forma, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastornos, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la expansión o empeoramiento de la enfermedad o trastorno como resultado de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad o trastorno.
- 40
- Como se usa en la presente memoria, salvo que se especifique de otra forma, el término "prevenir" se refiere al tratamiento con o administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de los síntomas, en particular a pacientes con riesgo de cáncer y/u otros trastornos descritos en la presente memoria. El término "prevención" incluye la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad en particular son candidatos para los regímenes preventivos en algunas realizaciones. Además, los pacientes que tienen antecedentes de síntomas recurrentes también son potenciales candidatos para la prevención. En relación con esto, el término "prevención" se puede usar de forma intercambiable con la expresión "tratamiento profiláctico".
- 45
- Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique de otra forma, las expresiones "da atención integral", "dar atención integral" y "atención integral" se refieren a prevenir o ralentizar el avance, expansión o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de la misma. En algunos casos, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico o terapéutico no dan como resultado una cura de la enfermedad o trastorno.
- 50

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique de otra forma, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o atención integral de una enfermedad o trastorno, o retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la atención integral de la enfermedad o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad o trastorno, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en la presente memoria, y salvo que se especifique de otra forma, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para inhibir o reducir un síntoma de una enfermedad o para prevenir la reaparición de una enfermedad. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la inhibición o reducción de un síntoma de enfermedad o recurrencia de una enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero no se limitan a las descritas en las patentes de EE.UU. n° 6.281.230 y 5.635.517 de Muller et al., en diferentes publicaciones de patentes de EE.UU. de Zeldis, incluyendo las publicaciones n° 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre, 2004 (Tratamiento del síndrome mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero, 2004 (Tratamiento de diferentes tipos de cáncer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo, 2004 (Tratamiento de enfermedades mieloproliferativas). Los ejemplos también incluyen los descritos en el documento WO 2004/103274, publicado el 2 de diciembre, 2004.

Los ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero no se limitan a cánceres de la piel, tales como melanoma; de ganglios linfáticos; mama; cuello de útero; 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 el tratamiento de cánceres de la sangre y la médula ósea, tal como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblástica, mieloide, linfocítica y mielocítica. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden usar en un método para el tratamiento, prevención o atención integral de tumores primarios o metastásicos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a tumor maligno avanzado, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma de tronco encefálico, tumor cerebral maligno de pronóstico malo, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal C y D de Dukes, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma metastásico hepatocelular, sarcoma de Kaposi, cariotipo de leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica crónica (LLC), 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, incluyendo, pero no limitado a melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome mesotelioma pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomioma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de próstata andrógeno-independiente, cáncer de próstata no metastásico en estadio IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a la quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para usar en métodos de tratamiento, prevención o atención integral de diferentes formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias de recaída, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación de EE.UU. n° 2006/0030594, publicada el 9 de febrero, 2006.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos formadores de sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser de recaída, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recaída" se refiere a una situación donde pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de terapia vuelven a tener células de leucemia en la médula y una disminución en células sanguíneas normales. La expresión "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia donde pacientes, incluso después de tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residuales en su médula.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan compuestos o composiciones de la invención para usar en métodos de tratamiento, prevención o atención integral de diferentes tipos de linfomas, incluyendo linfoma de 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 inmunitario, incluyendo ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso poco diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma de células pequeñas escindidas difuso (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de los linfomas de células del manto que se pueden ver con microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de zona del manto).

Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con o caracterizados por angiogénesis indeseada incluyen, pero no se limitan a enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroides, enfermedades neovasculares de la retina y rubeosis (neovascularización en el ángulo). Los ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por angiogénesis indeseada 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, deterioro progresivo, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por el asbesto, trastorno de veterinaria, hipercalcemia asociada con tumor maligno, accidente cerebrovascular, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, y síndrome de eliminación 5q.

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

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

Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido por el simpático, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión de la médula espinal, dolor central posterior al accidente cerebrovascular, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor después de accidente cerebrovascular, neuropatía luética y otras afecciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por fármacos como la vincristina y 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, sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que normalmente es solo moderadamente doloroso); dolor que es desproporcionado respecto al suceso que lo inicia (p. ej., años de dolor grave después de un esguince de tobillo); dolor regional que no está limitado a una sola distribución de nervios periféricos; y disregulación autonómica (p. ej., edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anomalías en el crecimiento de pelo y uñas y ulceración cutánea).

Los ejemplos de DM y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de patente de EE.UU. nº 2004/0091455, publicada el 13 de mayo, 2004. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a DM atrófica (seca), DM exudativa (húmeda), maculopatía asociada con la edad (ARM), neovascularización coroidea (CNVM), desprendimiento de epitelio pigmentario de la retina (PED), y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (RPE).

Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de EE.UU. nº 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a queratosis y síntomas relacionados, enfermedades de la piel o trastornos caracterizados por crecimientos excesivos de la epidermis, acné y arrugas.

Como se usa en la presente memoria, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de crecimiento excesivo circunscrito de la capa córnea, incluyendo pero no limitado a queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratodermia palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilar y queratosis estuco. La expresión "queratosis actínica" también se refiere a la queratosis senil, queratosis senil, verruga senil, verruga plana senil, queratosis solar, queratodermia o queratoma. La expresión "queratosis seborreica" también se refiere a verruga seborreica, verruga senil o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: aparición de aspereza, escamas, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en las superficies expuestas (p. ej., cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrescencias de queratina denominadas cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión célula-célula anormal, infiltrados inflamatorios densos y pequeña prevalencia de carcinomas de células escamosas.

- Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por el crecimiento excesivo de la epidermis, incluyen, pero no se limitan a cualesquiera afecciones o enfermedades caracterizadas por la presencia de crecimientos excesivos de la epidermis, incluyendo, pero no limitado a infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsenicales, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variable (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequín), almohadillas de los nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome del nevo epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular y acantosis nigricans (AN).
- Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de EE.UU. nº 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional de clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por el virus VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluramina, enfermedad cardíaca congénita, 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 alveolocapilar, anemia de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conjuntivo, incluyendo lupus sistémico y lupus cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.
- Los ejemplos de trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de EE.UU. nº 2005/0100529, publicada el 12 de mayo, 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 redonda, masas fibróticas y cáncer de pulmón.
- Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a las descritos en la publicación de EE.UU. nº 2006/0154880, publicada el 13 de julio, 2006. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero no limitado a *P. falcifarum*, *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 están abarcadas otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero no limitado a *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, isosporosis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis, y dermatitis causada por *Schistosoma* en animales.
- Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a los descritos en la solicitud de EE.UU. nº 11/289.723, presentada el 30 de noviembre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con niveles de Ig normales o elevados, ataxia-telangiectasia, síndrome del linfocito desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, eliminaciones de la cadena pesada de la Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia de subclases de IgG selectiva, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X.
- Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de EE.UU. nº 2005/0143344, publicada el 30 de junio, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y otros trastornos neuroinmunológicos tales como síndrome de Tourette, delirio, o alteraciones en la consciencia que ocurren a lo largo de un periodo de tiempo corto, y trastornos amnésicos, o deficiencias discretas de memoria que se producen en ausencia de otras deficiencias del sistema nervioso central.
- Los ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de EE.UU. nº 2006/0122228, publicada el 8 de junio, 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a lesión/daño del SNC y síndromes relacionados, que incluyen, pero no se limitan a lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome post-conmoción cerebral, contusión y laceración cerebrales, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, LME (lesión medular espinal) completa, LME incompleta, LME aguda, LME subaguda, LME crónica, síndrome central de la médula espinal,

síndrome de Brown-Sequard, síndrome medular anterior, síndrome de cono medular, síndrome de cauda equina, choque neurogénico, choque medular, alteración del nivel de conciencia, dolor de cabeza, náuseas, emesis, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, labilidad emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, falta de concentración, nerviosismo, alteraciones del comportamiento, déficit cognitivo y convulsiones.

5 Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a enfermedades víricas, genéticas, alérgicas y autoinmunitarias. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a VIH, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión después de isquemia-reperusión, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de injerto, enfermedad autoinmunitaria, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.

15 Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de EE.UU. nº 2002/0054899, publicada el 9 de mayo, 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo reestenosis después de intervención vascular tal como angioplastia, colocación de endoprótesis vascular, aterectomía e injerto. Están contempladas todas las formas de intervención vascular en la presente memoria, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como, pero no limitadas a angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (ICP), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea de carótida (PTA), injerto de derivación coronaria, angioplastia con implantación de endoprótesis vascular, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o poplítea, e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados. La siguiente tabla proporciona una lista de las arterias sistémicas principales que pueden necesitar tratamiento, todas las cuales están contempladas en la presente memoria:

Tabla 1

Arteria	Áreas del cuerpo suministradas
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Parte superior del brazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celíaca	Se divide en arterias gástrica, esplénica y hepática izquierda
Carótida común	Cuello
Ilíaca común	Se divide en arterias ilíacas externa e interna
Coronarias	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digitales	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Carótida externa	Regiones del cuello y externa de la cabeza
Ilíaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuellos y regiones internas de la cabeza
Ilíaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, músculos de nalgas, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra media	Sacro
Ovárica	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peroneal	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 trasverso
Testicular	Testículos
Ulnar	Antebrazo

25

Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de EE.UU. nº 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero

no se limitan a ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, terrores nocturnos, sonambulismo, comer dormido y sueño disfuncional asociado con enfermedades neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a síndrome de dolor regional complejo, dolor de espalda crónico, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado al cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor en la vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatorio), y neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, bradicinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; andar parkinsoniano; bloqueo motor; depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de la sinucleína; atrofia de múltiples sistemas; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelosa; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de la neurona motora con características parkinsonianas; demencia de cuerpos de Lewy; trastornos de patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelosa SCA-3; distonía-parkinsonismo asociado a cromosoma X; enfermedad de prion; trastornos hiperkinéticos; corea; balismo; temblores de distonía; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); traumatismo del SNC y mioclonos.

Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de EE.UU. n.º 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio, 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a hemoglobinopatía, anemia falciforme, y cualesquiera otros trastornos relacionados con la diferenciación de células CD34+.

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

En otras realizaciones, el uso de compuestos proporcionados en la presente memoria en diferentes aplicaciones inmunológicas, es decir, el uso de compuestos proporcionados en la presente memoria en combinación con una vacunación, por ejemplo, como adyuvante de vacuna. Aunque están contemplados en la presente memoria cualesquiera métodos y modos de uso de compuestos proporcionados en la presente memoria en combinación con una vacuna, un ejemplo no limitante de dichos usos es el uso de compuestos proporcionados en la presente memoria como adyuvantes de vacuna, de acuerdo con los regímenes de administración descritos en la solicitud provisional de EE.UU. n.º 60/712.823, presentada el 1 de septiembre, 2005. Estas realizaciones se refieren también a los usos de compuestos proporcionados en la presente memoria en combinación con vacunas para tratar o prevenir cáncer o enfermedades infecciosas, y otros usos diferentes de compuestos proporcionados en la presente memoria, tales como, pero no limitado a la reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

La dosis de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, varía dependiendo de factores tales como: indicación específica que se va a tratar, prevenir o dar atención integral; edad y estado de un paciente; y cantidad de segundo agente activo usado, si lo hay. En general, un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, se puede usar en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg al día, y se puede ajustar en una forma convencional (p. ej., la misma cantidad administrada cada día de periodo de tratamiento, prevención o atención integral), en ciclos (p. ej., una semana de administración, una semana de descanso), o en una cantidad que aumenta o disminuye a lo largo del transcurso del tratamiento, prevención o atención integral. 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.

4.3 Segundos agentes activos

Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") para usar en métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Algunas combinaciones pueden funcionar de forma sinérgica en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, puede funcionar para aliviar efectos adversos asociados con algunos segundos agentes activos y viceversa.

Se pueden usar uno o más segundos ingredientes o agentes activos en los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (p. ej., proteínas) o moléculas pequeñas (p. ej., moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de agentes activos moléculas grandes incluyen, pero no se limitan a factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos específicos de agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (tal como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores del receptor quinasa del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1; inhibidores de receptor quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (tal como, por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico; inhibidores de ácido lisofosfatídico aciltransferasa; inhibidores de IκB quinasa; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos contra HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin[®]) y pertuzumab (Omnitarg[™])); anticuerpos contra VEGFR (tal como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin[™])); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo, inhibidores de quinasa específicos de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tal como, por ejemplo, wortmannin); inhibidores de C-Met (tal 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 moléculas pequeñas agentes activos incluyen, pero no se limitan a agentes antineoplásicos y antibióticos (p. ej., claritromicina).

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

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o atención integral del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; lapatinib (Tykerb[®]); acivicina; aclaurubicina; hidrocloreto de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodopa; bicalutamida; hidrocloreto de bisantreno; dimecilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropiramina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloreto de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; cloramucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidrocloreto de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; hidrocloreto de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloreto de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epiropidina; hidrocloreto de epirubicina; erbulozol; hidrocloreto de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloreto de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; hidrocloreto de gemcitabina; hidroxiaurea; hidrocloreto de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; ioproplatino; irinotecán; hidrocloreto de irinotecán; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreto de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidrocloreto de losoxantrona; masoprocol; maytansina; hidrocloreto de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepá; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloreto de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; hidrocloreto de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfirocina; prednimustina; hidrocloreto de procarbazona; puromicina; hidrocloreto de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidrocloreto de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparomicina; hidrocloreto de espirogermanio; espiromustina; epiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; hidrocloreto de teloxantrona; temoporina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepá; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreto de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepá; vaporeótido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; e hidrocloreto de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclaurubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores

de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética-1 antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos de sentido contrario; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosorina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; propiramina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de campotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxana; dexverapamida; didiquona; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil-espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitofur; epirubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloreuro de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno-bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor de factor de crecimiento 1 similar a insulina; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; disacárido-péptido lipófilo; compuestos de platino lipófilo; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos lífticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteína de la matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+esqueleto de pared celular micobacteriana; mopidamol; agente antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona-pentazocina; napavina; nafterpina; nartogastim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítrógeno; nitrulina; oblimerseno (Genasense®); O6-bencilguanina; octeótido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilífico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; hidrocloreuro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada y polioxi-etileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de farnesil proteína transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcopfitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; derivado de inhibidor 1 de senescencia; oligonucleótidos homosenido; inhibidores de transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazarotena; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina etil-estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado de seno urogenital; antagonistas de receptor de uroquinasa; vaporeótido; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalamer.

Los segundos agentes activos específicos incluyen, pero no se limitan a 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (tal como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina,

etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicada, 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 (p. ej., PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepá, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac, y etopósido.

En otra realización, los ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones que se van a tratar, prevenir o dar atención integral, se pueden encontrar en las siguientes referencias: patentes de EE.UU. n° 6.281.230 y 5.635.517; publicaciones de EE.UU. n° 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228, y 2005/0143344; y solicitud provisional de EE.UU. n° 60/631.870.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o atención integral del dolor incluyen, pero no se limitan a compuestos terapéuticos convencionales usados para tratar o prevenir el dolor, tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opiáceos, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros compuestos terapéuticos encontrados, por ejemplo, en *the Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a acetato del ácido acetilsalicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilo, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, ketamina, dextrometorfanon, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o atención integral de la degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a un esteroide, un sensibilizador de la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico, o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a verteporfina, purilitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16, 17-1-metiletilidibis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la patente de EE.UU. n° 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (patentes de EE.UU. n° 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal-genistina, 6'-O-Ac-genistina, daidzeina, daidzina, 6'-O-Mal-daidzina, 6'-O-Ac-daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal-glicitina, biocanina A, formononetina (patente de EE.UU. n° 6.001.368), triamcinolona acetomida, dexametasona (patente de EE.UU. n° 5.770.589), talidomida, glutatión (patente de EE.UU. n° 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETISERT (Bausch & Lomb).

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o atención integral de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a 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 amónico, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroides, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno de placenta humana, colágeno de placenta animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast, e Isolagen.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o atención integral de la hipertensión pulmonar y trastornos relacionados, incluyen, pero no se limitan a anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (p. ej., inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores de tromboxano y otros productos terapéuticos que se sabe que reducen la presión arterial 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 prostaciclina (p. ej., prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostínilo (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostínil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafilo (Cialis®),

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

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

15 Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o atención integral de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, amfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (p. ej., estiboglucuronato sódico), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiamicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxazol.

20 Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o atención integral de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no limitado a ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antiviricos tales como, pero no limitado a amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos tales como, pero no limitado a levamisol y isoprinosina; productos biológicos tales como, pero no limitado a gammaglobulina, factor de transferencia, interleuquinas e interferones; hormonas tales como, pero no limitado a hormona tímica; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitado a estimuladores de linfocitos B (p. ej., BAFF/BlyS), citoquinas (p. ej., IL-2, IL-4, e IL-5), factores de crecimiento (p. ej., TGF- α), anticuerpos (p. ej., anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG no metilados y vacunas (p. ej., vacunas peptídicas víricas y tumorales).

30 Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o atención integral de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a: opiáceos; un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero no limitado a Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopá, 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 de fisostigmina, bromuro de de fisostigmina, bromuro de meostigminea, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil-monoxima, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero no limitado a naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclifenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de sodio y oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona 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, hidroxizina, monoetanolamina acetileucina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, y una mezcla de los mismos.

45 Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o atención integral de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión/daño en el SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (p. ej., glucocorticoides, tales como, pero no limitado a metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluyendo, pero no limitado a naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato

de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de sodio y oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP incluyendo, pero no limitado a db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende l-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; un agente diurético tal como, pero no limitado a manitol, furosemida, glicerol y urea.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o atención integral del sueño disfuncional y síndromes relacionados 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 antiarrítmico, un agente de bloqueo de canales de sodio, un inhibidor selectivo mediador inflamatorio, un agente opiáceo, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación y otros agentes conocidos o convencionales usados en terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a Neurontin, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidrocloreuro de amantadina, hidrocloreuro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazid, 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, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato, sodio, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxizina, monoetanolamina acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón, y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o atención integral de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: interleuquinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-2 recombinante ("rIL2") e IL-2 de la viruela del canario), IL-10, IL-12, e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1 a, e interferón gamma-1 b; y G-CSF; hidroxurea; butiratos y derivados de butiratos; óxido nítrico; hidroxurea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la patente de Estados Unidos nº 5.800.819); antagonistas del canal Gardos tales como clortrimazol y derivados de triarilmetano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto sanguíneo tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, y los segundos agentes activos a un paciente, puede ocurrir de forma simultánea o secuencial, por la misma o por diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular usada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (p. ej., si se puede administrar por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y la enfermedad que se va a tratar. Una administración para los compuestos proporcionados en la presente memoria es la vía oral. Las vías de administración de los segundos agentes o ingredientes activos son conocidas para los expertos en la técnica. Véase, p. ej., *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 usado, el tipo de enfermedad que se va a tratar o dar atención integral, la gravedad y fase de la enfermedad y la o las cantidades de compuestos proporcionados en la presente memoria y cualquier agente activo opcional administrado simultáneamente al paciente.

Como se describe en otra parte en la presente memoria, también está abarcado un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o indeseados asociados con la terapia convencional incluyendo, pero no limitadas a cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos

proporcionados en la presente memoria y otros ingredientes activos se pueden administrar a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

4.4. Terapia cíclica

5 En algunas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos proporcionados en la presente memoria se administran a un paciente de forma cíclica. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguido de descanso (es decir, interrupción de la administración) durante un periodo de tiempo, y repetición de esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de 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.

10 Por consiguiente, en una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra diariamente en una sola dosis o dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas, con un periodo de descanso de aproximadamente una semana a dos semanas. La terapia cíclica permite además aumentar la frecuencia, número y duración de los ciclos de administración. Por lo tanto, otra realización abarca la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, durante más ciclos de los que son típicos cuando se administra solo. En otra realización más, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra durante un número mayor de ciclos de los que típicamente producirían la toxicidad limitante de la dosis en un paciente al que no se le estuviera administrando también un segundo ingrediente activo.

20 En una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria se administra diaria y continuamente durante 3 o 4 semanas con una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg al 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.

25 En una realización, un compuesto proporcionado en la presente memoria y un segundo ingrediente activo se administran por vía oral, produciéndose la administración del compuesto proporcionado en la presente memoria de 30 a 60 minutos antes que el segundo ingrediente activo, durante un ciclo de 4 a 6 semanas. En otra realización, la combinación de un compuesto proporcionado en la presente memoria y un segundo ingrediente activo, se administra por infusión intravenosa a lo largo de aproximadamente 90 minutos cada ciclo.

30 Típicamente, el número de ciclos durante los cuales se administra el tratamiento de combinación a un paciente, será de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 ciclos o de aproximadamente 4 a aproximadamente 3 ciclos.

4.5. Composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en la preparación de formas farmacéuticas unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria o una de sus sales, solvatos, estereoisómeros o clatratos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas pueden comprender además uno o más excipientes.

40 Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Los ejemplos de ingredientes activos segundos, o adicionales, opcionales se describen en la sección 4.3 anterior.

45 Las formas farmacéuticas unitarias proporcionadas en la presente memoria son adecuadas para la administración oral, vía mucosa (p. ej., nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular, intraarterial), tópica (p. ej., colirios u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea, a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos; pastillas para chupar; pastillas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (p. ej., pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración oral o vía mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; colirios u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

55 La composición, forma y tipo de formas farmacéuticas típicamente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica usada en un tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de

uno o más de los ingredientes activos que lo que comprende una forma farmacéutica usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Igualmente, una forma farmacéutica parenteral contiene cantidades menores de uno o más ingredientes activos de lo que comprende una forma farmacéutica oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que se usan las formas farmacéuticas específicas variarán una de otra y serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

En una realización, las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica de la farmacia, y se proporcionan en la presente memoria ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. El que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma farmacéutica, depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitado al modo en el que se administrará la forma farmacéutica a un paciente. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, pueden contener excipientes no adecuados para usar en formas farmacéuticas parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma farmacéutica. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede ser acelerada por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que contienen poca, si contienen algo de, lactosa y otros mono o disacáridos. Como se usa en la presente memoria, la expresión "exento de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si hay algo, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones exentas de lactosa pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se citan, por ejemplo, en la *U.S. Pharmacopeia* (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones exentas de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En una realización, las formas farmacéuticas exentas de lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato magnésico.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., 5%) está ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar las características tales como la semivida o la estabilidad de formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, p. ej., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede tener gran importancia puesto que habitualmente se encuentra agua y/o humedad durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

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

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras en una realización se envasan usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua, de modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasados adecuados incluyen, pero no se limitan a hojas de aluminio herméticamente cerradas, plásticos, envases de dosis unitarias (p. ej., viales), envase blíster y envases en tiras.

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

Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitado a la vía por la cual se va a administrar a los pacientes. En una realización, las formas farmacéuticas comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. En otras realizaciones, las formas farmacéuticas comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg.

En otras realizaciones, las formas farmacéuticas 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 usado, las enfermedades o trastornos que se

van a tratar o dar atención integral, y la o las cantidades de un compuesto proporcionado en la presente memoria, y cualesquiera agentes activos adicionales opcionales administrados simultáneamente al paciente.

4.5.1. Formas farmacéuticas orales

5 Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración oral se pueden proporcionar como formas farmacéuticas discretas tales como, pero no limitado a comprimidos (p. ej., comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (p. ej., jarabes aromatizados). Dichas formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar por métodos de farmacia bien conocidos para los expertos en la técnica. Véase en general, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

10 Las formas farmacéuticas orales proporcionadas en la presente memoria se preparan por combinación de los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas de mezcla farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para usar en formas farmacéuticas orales líquidas o de aerosol incluyen, pero no se limitan a agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes de sabor, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para usar en formas farmacéuticas orales sólidas (p. ej., polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

20 En una realización, las formas farmacéuticas orales son comprimidos o cápsulas, en cuyo caso se usan excipientes sólidos. En otra realización, los comprimidos se pueden recubrir por técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas se preparan por mezclamiento uniforme e íntimo de los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

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

30 Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas farmacéuticas orales proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para usar en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas sintéticas tales como goma arábica, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (p. ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., N° 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

40 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles en 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 bajo contenido de agua adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

45 Los ejemplos de cargas adecuadas para usar en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a talco, carbonato de calcio (p. ej., 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, de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

50 Se pueden usar disgregantes en las composiciones para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden disgregar en el almacenamiento, mientras que los que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, se puede usar una cantidad suficiente de disgregante que no es ni demasiada ni demasiado poca para alterar de forma perjudicial la liberación de los ingredientes activos, para formar las formas farmacéuticas orales sólidas. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación, y la pueden discernir fácilmente 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 composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosa, gomas y mezclas de los mismos.

- 5 Los lubricantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Los lubricantes
- 10 adiciones incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. of Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si es que se usan, los lubricantes se pueden usar en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en las que se han incorporado.
- 15 En una realización, una forma farmacéutica 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 farmacéuticas de liberación controlada

- Los ingredientes activos tales como los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden administrar por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro bien conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE.UU. n°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; 6.699.500. Dichas formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices polímeras, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de multicapas, 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 para los expertos en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para usar con los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria. Por lo tanto, las composiciones proporcionadas abarcan formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración oral, tales como, pero no limitadas a comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que están adaptados para la liberación controlada.

- 35 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármacos frente a la lograda por sus homólogos no controlados. De forma ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza por el uso de una cantidad mínima de fármaco usada para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, menor frecuencia de administración de dosis y mayor observancia del sujeto. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar al tiempo de inicio de la acción u otras características tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y por lo tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (p. ej., adversos).

- La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma farmacéutica a una velocidad que sustituya la cantidad de fármaco que está siendo metabolizado y excretado del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular mediante diferentes condiciones incluyendo, pero no limitado a pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

- 50 En algunas realizaciones, el fármaco se puede administrar usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una realización, se puede usar una bomba (véase, Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada en un sujeto en un sitio adecuado determinado por un médico experto, es decir, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica (véase, p. ej., Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). Se describen otros sistemas de liberación controlada en Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)). El ingrediente activo se puede dispersar en una matriz interna sólida, p. ej., poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobuteno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos,

5 copolímeros de silicona y carbonato, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo) reticulado parcialmente hidrolizado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, p. ej., polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho butílico, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El ingrediente activo se difunde entonces a través de la membrana polimérica externa en una etapa que controla la velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo en dichas composiciones parenterales depende mucho de su naturaleza específica, así como de las necesidades del sujeto.

4.5.3. Formas farmacéuticas parenterales

15 Las formas farmacéuticas parenterales se pueden administrar a los pacientes por diferentes vías incluyendo, pero no limitado a la vía subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. En algunas realizaciones, la administración de una forma farmacéutica parenteral sobrepasa las defensas naturales del paciente contra contaminantes, y por lo tanto, en estas realizaciones, las formas farmacéuticas parenterales son estériles o pueden ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen, pero no se limitan a soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

20 Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas parenterales son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitado a inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer lactato; vehículos inmiscibles con el agua tales como, pero no limitados a alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitado a aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

25 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 farmacéuticas parenterales. Por ejemplo, se puede usar ciclodextrina y sus derivados para aumentar la solubilidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Véase, p. ej., la patente de EE.UU. n.º 5.134.127.

4.5.4. Formas farmacéuticas tópicas y vía mucosas

35 Las formas farmacéuticas tópicas y vía mucosas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a pulverizadores, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, colirios u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas por el experto en la técnica. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª, 18ª y 20ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 y 2000); y *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral, se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales.

40 Los excipientes adecuados (p. ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar las formas farmacéuticas tópicas y vía mucosa abarcadas en la presente memoria son bien conocidas en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. En una realización, los excipientes incluyen, pero no se limitan a agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, que son farmacéuticamente aceptables y no tóxicos. También se pueden añadir hidratantes o humectantes en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas. Los ejemplos de ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª, 18ª y 20ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 y 2000).

45 El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. También se puede ajustar la polaridad de un disolvente vehiculo, su fuerza iónica o tonicidad, para mejorar el suministro. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos, para así mejorar el suministro. En otras realizaciones, estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, o como un agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. En otras realizaciones, se pueden usar sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros de los ingredientes activos para ajustar más las propiedades de la composición resultante.

55 4.6. Kits

En una realización, los principios 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 las cantidades adecuadas de los ingredientes activos.

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

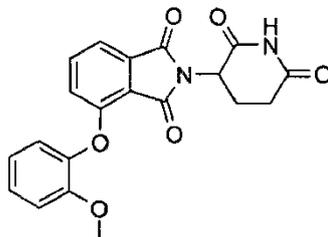
En otras realizaciones, los kits pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

15 Los kits pueden comprender además células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en una forma sólida que se debe reconstituir para la administración parenteral, el kit puede comprender un envase cerrado herméticamente de un vehículo adecuado en el que se puede disolver el ingrediente activo para formar una solución estéril exenta de partículas que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP;
20 vehículos acuosos tales como, pero no limitado a inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer lactato; vehículos inmiscibles con el agua tales como, pero no limitados a alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitado a aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

25 5. Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(2-metoxi-fenoxi)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

30 Se añadió yoduro de metilo (30,2 g, 213 mmol) a una mezcla agitada de ácido 3-nitroftálico (15,0 g, 71,0 mmol) y bicarbonato sódico (23,9 g, 284 mmol) en DMF (150 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla después se calentó en un baño de aceite ajustado a 60°C durante 4 h. Después, la mezcla se vertió en 700 ml de agua helada. Después de fundirse el hielo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y las fases orgánicas se lavaron con agua (7 x 500 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, proporcionando 16,2 g de éster dimetílico del ácido 3-nitroftálico en
35 forma de un sólido amarillo pálido, con 95% de rendimiento; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,95 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,69 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,36 (m, 2H).

Etapa 2:

Una mezcla de etanol-HCl conc. 3:1 (200 ml) se enfrió a 0°C y después se añadió éster dimetílico del ácido 3-nitroftálico (15,0 g, 62,8 mmol). Manteniendo el enfriamiento, se añadió en porciones cloruro de estaño (II) (70,8 g, 314 mmol), a lo largo de un periodo de 15 min. Después de completarse la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se siguió agitando a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se neutralizó por la adición de bicarbonato sódico sólido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (5 x 250 ml), se secaron (MgSO₄) y evaporaron, proporcionando 11,3 g de éster dimetílico del ácido 3-aminoflálico en forma de un aceite amarillo, con 86% de rendimiento; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,20 (ancho, 2H), 6,78 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H).
45

Etapa 3:

Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-aminofáltico (9,5 g, 45,4 mmol) en agua-HCl conc. 1:1 (300 ml) se enfrió a 0°C; durante el enfriamiento se formó un precipitado. Después se añadió lentamente una disolución de NaNO₂ (3,5 g, 50,0 mmol) en 10 ml de agua, manteniendo la temperatura entre 0 - 5°C a lo largo de toda la adición. Tras completarse la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos, antes de añadir una disolución de KI (11,3 g, 68,3 mmol) en 30 ml de agua-HCl conc. 1:1. Esta disolución se añadió de una vez, y después el matraz de reacción se transfirió inmediatamente a un baño de aceite previamente calentado a 65°C. La mezcla se agitó con calentamiento durante 10 minutos y después se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 150 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, y el residuo se cromatografió usando gradiente de hexanos-acetato de etilo. El producto, que eluyó con hexanos-acetato de etilo 17:3, era un sólido púrpura claro, y después se trituró con hexanos, se filtró y se secó para dar 9,7 g (67%) de éster dimetílico del ácido 3-yodoftálico, en forma de un sólido incoloro; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,90 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

Etapa 4:

Una mezcla de guaiacol (0,77 g, 6,2 mmol), bromuro de cobre (I) (0,89 g, 6,2 mmol), e hidruro sódico (0,3 g de una dispersión al 60%, 7,5 mmol) en 100 ml de piridina, se calentó a reflujo y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añadió éster dimetílico del ácido 3-yodoftálico (2,0 g, 6,2 mmol), y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó por la adición de disolución saturada de NH₄Cl (15 ml). Los productos volátiles se separaron a presión reducida. El residuo se repartió entre disolución acuosa diluida de HCl (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa diluida de HCl (2 x 100 ml), disolución saturada de Na₂CO₃ (2 x 100 ml), de nuevo con disolución acuosa diluida de HCl (2 x 100 ml) y finalmente con agua (100 ml), y se evaporaron. La cromatografía en gradiente de hexanos-acetato de etilo proporcionó 0,75 g de éster dimetílico del ácido 3-(2-metoxi-fenoxi)-ftálico, eluyendo con 25-30% de acetato de etilo, con 38% de rendimiento; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,79 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,86-6,91 (m, 1H), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H).

Etapa 5:

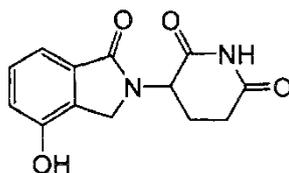
Una mezcla de éster dimetílico del ácido 3-(2-metoxi-fenoxi)-ftálico (0,75 g, 2,4 mmol) y NaOH 3 N (50 ml) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se separó con vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), se acidificó (HCl), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 75 ml), se secaron (MgSO₄), y se evaporaron proporcionando 0,53 g de ácido 3-(2-metoxi-fenoxi)-ftálico, con 78% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 3,76 (s, 3H), 6,82 (dd, J = 8,4 Hz, J = 0,9 Hz, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

Etapa 6:

Una mezcla de ácido 3-(2-metoxi-fenoxi)-ftálico (0,51 g, 1,8 mmol) e hidrocloreto de *rac*-α-aminoglutarimida (0,29 g, 1,8 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con disolución acuosa diluida de HCl (2 x 100 ml) y agua (100 ml), y se evaporó. El residuo se cromatografió usando un gradiente de CH₂Cl₂-metanol, eluyendo el compuesto del título con CH₂Cl₂-metanol 95:5, 0,59 g, con 88% de rendimiento; P.f. 223-225°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ 0,1% 40/60, 6,06 (99,46%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,06-2,11 (m, 1H), 2,53-2,64 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 5,15 (dd, J = 12,4 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21-7,37 (m, 3H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 21,9, 31,0, 48,9, 55,7, 113,7, 116,5, 116,7, 120,7, 121,5, 122,3, 127,2, 133,3, 137,0, 141,3, 151,2, 154,7, 165,0, 166,6, 170,0, 172,8; Anal. calculado para C₂₀H₁₆N₂O₆: C, 63,16; H, 4,24; N, 7,37. Encontrado: C, 63,00; H, 4,24; N, 7,29.

Ejemplo de referencia 2

3-(4-Hidroxi-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

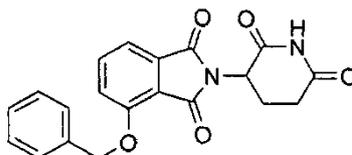


Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, se cargó con 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y H₂O (10 vol) y se enfrió a 0-5°C. Se añadieron NaNO₂ (1,1 eq) y HCl (1,1 eq) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla después se calentó a 75-80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó a vacío (18 h, 35-40°C). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condiciones: Columna

C18 Symmetry, 90:10 H₂O:MeCN isocrático, caudal 60 ml/min, tiempo de retención del producto ~30 min) para dar un sólido blanquecino (240 mg, 2,4%, 99,5 HPLC AP); P.f. 296,39°C; HPLC: columna Hypersil DBS C8 5m, 250 x 4,6 mm, 35°C; Gradiente de 99:1 a 85:15 de CH₃CN/KH₂PO₄ ac. 10 mM, 1,0 ml/min a lo largo de 20 minutos; 7,60 min, 99,5% AP a 210/240 nm: RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 10,97 (1H, ancho), 10,11 (1H, ancho), 7,34 (1H, t), 7,17 (1H, d), 7,03 (1H, d), 5,09 (1H, dd), 4,25 (2H, dd), 2,97-2,85 (1H, m), 2,62-2,36 (2H, m), 2,03-1,96 (1H, m) ppm; RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): 172,85, 171,04, 168,27, 152,55, 133,41, 129,44, 127,94, 117,97, 113,71, 51,59, 45,09, 31,22, 22,42 ppm; LC-MS ES⁺ (M+1) 261; Análisis CHN calculado para C₁₃H₁₂N₂O₄: C, 60,00%; H, 4,65%; N, 10,76%. Encontrado: C, 59,54%; H, 4,88%; N, 10,48%.

Ejemplo de referencia 3

10 4-Benciloxi-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

Una mezcla de anhídrido 3-hidroxi-ftálico (4,96 g, 30,2 mmol) en metanol (60 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo y bicarbonato sódico (7,11 g, 84,6 mmol) se suspendieron en DMF (40 ml). Se añadió yodometano (4,53 ml, 72,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 h. El disolvente se separó con vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (120 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y se evaporó. El residuo se cromatografió usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo el producto con hexanos-acetato de etilo 6:4, 4,83 g de éster dimetilico del ácido 3-hidroxi-ftálico, con 76% de rendimiento; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,97 (dd, J = 7,9 Hz, J = 0,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H).

Etapa 2:

Se añadieron carbonato potásico (1,78 g, 12,9 mmol) y bromuro de bencilo (0,92 ml, 7,7 mmol) a una disolución agitada del éster dimetilico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,35 g, 6,40 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó con agua fría (60 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó con vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo el producto con hexanos-acetato de etilo 7:3, 1,66 g de éster dimetilico del ácido 3-benciloxi-ftálico, con 86% de rendimiento; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,89 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

30 Etapa 3:

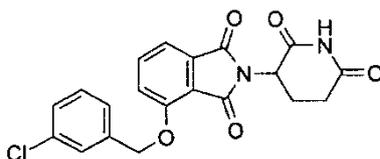
Una mezcla de éster dimetilico del ácido 3-benciloxi-ftálico (1,64 g, 5,50 mmol) y NaOH 3 N (50 ml) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se separó con vacío y el residuo se disolvió en agua (100 ml), se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) y se acidificó con HCl 6 N a pH 1-2. El precipitado se filtró y se lavó con agua (100 ml) para dar el ácido 3-benciloxi-ftálico en forma de un sólido blanco (1,10 g, 74% de rendimiento); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 5,20 (s, 2H), 7,29-7,51 (m, 8H), 13,02 (ancho, 2H).

Etapa 4:

Una mezcla de ácido 3-benciloxi-ftálico (1,08 g, 4,00 mmol) e hidrocloreuro de *rac*-α-aminoglutarimida (0,65 g, 4,0 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó con vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con disolución acuosa diluida de HCl (100 ml). La fase orgánica se combinó con el precipitado insoluble y se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo (100 ml), se filtró, se lavó con acetato de etilo adicional (50 ml), y se secó para dar el compuesto del título (1,66 g, 86% de rendimiento); P.f. 238-240°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 40/60, 7,23 (96,71%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,99-2,08 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,81-2,94 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,32-7,53 (m, 6H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); ¹³C RMN (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 48,8, 70,0, 115,6, 116,6, 120,2, 127,3, 128,0, 128,5, 133,3, 136,2, 137,0, 155,5, 165,3, 166,8, 169,9, 172,8; Anal. calculado para C₂₀H₁₆N₂O₅: C, 65,93; H, 4,43; N, 7,69. Encontrado: C, 65,54; H, 4,35; N, 7,63.

Ejemplo de referencia 4

4-(3-Cloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

5 A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,3 g, 6,3 mmol) en acetona (20 ml) y carbonato potásico (2,1 g, 15,2 mmol) se añadió bromuro de 3-clorobencilo (1,0 ml, 7,6 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml), y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(3-cloro-benciloxi)-ftálico (1,9 g, 92% de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

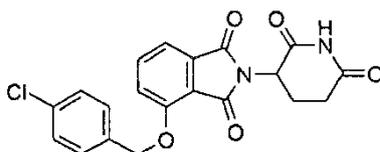
10 Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(3-cloro-benciloxi)-ftálico (1,9 g, 5,8 mmol) en alcohol reactivo (100 ml) e hidróxido sódico 3 N (60 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(3-cloro-benciloxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (1,6 g, 87% de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

20 Una mezcla de ácido 3-(3-cloro-benciloxi)-ftálico (1,6 g, 5,1 mmol), hidrócloruro de alfa-aminoglutarimida (0,87 g, 5,3 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(3-cloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (0,74 g, 37% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 6,44 min (99,8%); P.f., 249-251°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,07 (m, 1H, CHH), 2,54-2,62 (m, 2H, CH₂), 2,83-2,91 (m, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,39 (s, 2H, CH₂), 7,40-7,87 (m, 7H, Ar), 11,12 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,96, 30,92, 48,77, 69,05, 115,72, 116,69, 120,10, 125,65, 126,85, 127,84, 130,42, 133,18, 133,26, 137,07, 138,76, 155,19, 165,32, 166,74, 169,89, 172,75. Anal. calculado para C₂₀H₁₅N₂O₅Cl + 0,1 H₂O: C, 59,96; H, 3,82; N, 6,99; Cl, 8,85. Encontrado: C, 59,93; H, 3,54; N, 6,91; Cl, 9,00.

Ejemplo de referencia 5

4-(4-Cloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



30 Etapa 1:

35 A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,3 g, 6,3 mmol) en acetona (20 ml) y carbonato potásico (2,6 g, 19 mmol) se añadió cloruro de 4-clorobencilo (1,1 g, 6,6 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml), y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(4-cloro-benciloxi)-ftálico (2,3 g, 110% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

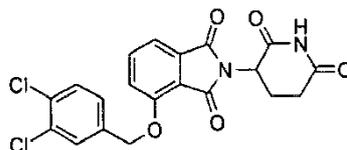
40 Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(4-cloro-benciloxi)-ftálico (2,2 g, 6,3 mmol) en alcohol reactivo (100 ml) e hidróxido sódico 3 N (60 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(4-cloro-benciloxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (1,9 g, 98% de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

Una mezcla de ácido 3-(4-cloro-benciloxi)-ftálico (1,9 g, 6,2 mmol), hidrocloreuro de alfa-aminoglutarimida (1,1 g, 6,5 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(4-cloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (1,2 g, 49% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 6,64 min (99,9%); P.f., 239-241°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,00-2,07 (m, 1H, CHH), 2,54-2,62 (m, 2H, CH₂), 2,83-2,95 (m, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,38 (s, 2H, CH₂), 7,48-7,86 (m, 7H, Ar), 11,12 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,96, 30,91, 48,75, 69,18, 115,66, 116,65, 120,16, 128,50, 129,02, 132,52, 133,25, 135,22, 137,03, 155,27, 165,30, 166,74, 169,89, 172,75. Anal. calculado para C₂₀H₁₅N₂O₅Cl: C, 60,24; H, 3,79; N, 7,02; Cl, 8,89. Encontrado: C, 60,41; H, 3,63; N, 7,02; Cl, 8,72.

Ejemplo de referencia 6

4-(3,4-Dicloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

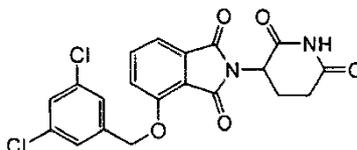
Se añadió trietilamina (2,70 ml, 19,4 mmol) a una mezcla de anhídrido 3-hidroxi-ftálico (3,00 g, 18,3 mmol) e hidrocloreuro de *rac*-α-aminoglutarimida (3,01 g, 18,3 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó con vacío. El residuo se agitó en CH₂Cl₂ (100 ml) durante 30 min y el disolvente se separó con vacío. El residuo se agitó en agua (120 ml) durante 2 h y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua (50 ml) y se secó. Se añadió 1,4-dioxano (200 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 16 h y se filtró; el material insoluble se reservó. El filtrado se trató con carbón decolorante (2 g) y se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a 50°C, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtro se lavó con 1,4-dioxano adicional (50 ml). El filtrado se combinó con el precipitado insoluble y se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo (100 ml), se filtró y se secó para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4,18 g, con 56% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,99-2,06 (m, 1H), 2,45-2,61 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 5,08 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 8,2 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 11,10 (s, 1H), 11,19 (s, 1H).

Etapa 2:

Una mezcla de trifetilfosfina soportada en polímero (1,46 g, ~ 4,4 mmol) y alcohol 3,4-diclorobencilico (0,65 g, 3,6 mmol) se agitó en THF (10 ml) a 0°C. Manteniendo la mezcla de reacción a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,87 ml, 4,4 mmol) en THF (2,1 ml). Después se añadió 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-hidroxi-isoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,60 mmol) en forma de sólido, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se cromatografió usando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂, eluyendo el producto con CH₂Cl₂-metanol 95:5. Este material se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se añadió agua (100 ml). Después la fase orgánica se lavó con disolución acuosa diluida de carbonato sódico al 10% (2 x 50 ml) y agua (3 x 50 ml). El disolvente se separó a vacío y el sólido resultante se trituró con éter, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,41 g, 26% de rendimiento); P.f. 245-247°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 60/40, 3,50 (99,78%); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,02-2,07 (m, 1H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81-7,88 (m, 2H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 22,0, 30,9, 48,8, 68,5, 115,9, 116,8, 120,1, 127,3, 129,0, 130,5, 130,8, 131,2, 133,3, 137,1, 137,5, 155,1, 165,3, 166,8, 169,9, 172,8; Anal. calculado para C₂₀H₁₄N₂O₅Cl₂ + 0,3 H₂O: C, 54,76; H, 3,35; N, 6,39. Encontrado: C, 54,48; H, 3,07; N, 6,29.

Ejemplo de referencia 7

4-(3,5-Dicloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

5 A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxitálico (0,5 g, 2,4 mmol), (3,5-dicloro-fenil)-metanol (0,84 g, 4,8 mmol), y trifenilfosfina soportada en polímero (1,5 g, 4,8 mmol) en THF (30 ml) en un baño de hielo, se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1,0 ml, 4,8 mmol) y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(3,5-dicloro-benciloxi)-ftálico (0,42 g, 48% de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

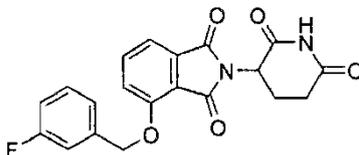
10 Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(3,5-dicloro-benciloxi)-ftálico (0,42 g, 1,2 mmol) en alcohol reactivo (10 ml) e hidróxido sódico 3 N (10 ml) se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (10 ml) y se lavó con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(3,5-dicloro-benciloxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (0,34 g, 88% de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

15 Una mezcla de ácido 3-(3,5-dicloro-benciloxi)-ftálico (0,3 g, 0,9 mmol), hidrocloreuro de alfa-aminoglutarimida (0,15 g, 0,92 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(3,5-dicloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (0,30 g, 84% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 70/30, 3,6 min (98,0%); P.f., 278-280°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,01-2,08 (m, 1H, CHH), 2,54-2,63 (m, 2H, CH₂), 2,84-2,96 (m, 1H, CHH), 5,13 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,40 (s, 2H, CH₂), 7,50-7,89 (m, 6H, Ar), 11,12 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 21,95, 30,92, 48,79, 68,37, 115,90, 116,79, 120,02, 125,58, 127,45, 133,25, 134,18, 137,14, 140,61, 154,93, 165,34, 166,73, 169,88, 172,73. Anal. calculado para C₂₀H₁₄N₂O₅Cl₂: C, 55,45; H, 3,26; N, 6,47; Cl, 16,37. Encontrado: C, 55,20; H, 3,13; N, 6,38; Cl, 16,63.

25 Ejemplo de referencia 8

4-(3-Fluoro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

30 A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxitálico (1,4 g, 6,7 mmol) en acetona (30 ml) y carbonato potásico (2,8 g, 20 mmol) se añadió bromuro de 3-fluorobencilo (0,89 ml, 7,0 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml), y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(3-fluoro-benciloxi)-ftálico (2,4 g, 113% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

35 Etapa 2:

40 Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(3-fluoro-benciloxi)-ftálico (2,4 g bruto, 6,7 mmol) en alcohol reactivo (100 ml) e hidróxido sódico 3 N (60 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(3-fluoro-benciloxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (1,9 g, 101% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

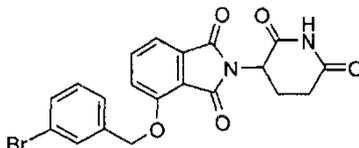
45 Una mezcla de ácido 3-(3-fluoro-benciloxi)-ftálico (1,9 g, 6,7 mmol), hidrocloreuro de alfa-aminoglutarimida (1,2 g, 7,0 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(3-fluoro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (2,3 g, 89% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 60/40, 2,22 min (99,9%); P.f., 241-243°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,01-2,08 (m, 1H, CHH), 2,55-2,62 (m, 2H, CH₂), 2,83-2,95 (m, 1H, CHH), 5,11 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,40 (s, 2H, CH₂), 7,15-7,87 (m, 7H, Ar), 11,12 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 21,96, 30,92, 48,77,

50

69,11, 113,61, 113,90, 114,52, 114,80, 115,71, 116,70, 120,13, 122,96, 122,99, 130,49, 130,60, 133,25, 137,05, 139,08, 139,18, 155,21, 160,59, 163,81, 165,33, 166,74, 169,89, 172,73. Anal. calculado para $C_{20}H_{15}N_2O_5F$: C, 62,83; H, 3,95; N, 7,33; F 4,97. Encontrado: C, 62,72; H, 3,75; N, 7,27; F, 5,02.

Ejemplo de referencia 9

5 4-(3-Bromo-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

10 A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,3 g, 6,2 mmol) en acetona (30 ml) y carbonato potásico (2,5 g, 18,4 mmol) se añadió bromuro de 3-bromobencilo (1,6 g, 6,4 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml), y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(3-bromo-benciloxi)-ftálico (2,5 g, 109% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

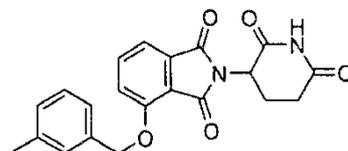
15 Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(3-bromo-benciloxi)-ftálico (1,9 g, 5,8 mmol) en alcohol reactivo (100 ml) e hidróxido sódico 3 N (60 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(3-bromo-benciloxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (2,5 g, 109% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

25 Una mezcla de ácido 3-(3-bromo-benciloxi)-ftálico (2,4 g, 6,7 mmol), hidrocloreto de alfa-aminoglutarimida (1,2 g, 7,1 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(3-bromo-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (1,8 g, 62% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 μ m, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1% 60/40, 3,55 min (99,9%); P.f., 246-248°C; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 2,03-2,08 (m, 1H, CHH), 2,54-2,62 (m, 2H, CH_2), 2,83-2,95 (m, 1H, CHH), 5,12 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,39 (s, 2H, CH_2), 7,37-7,88 (m, 7H, Ar), 11,12 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 21,96, 30,92, 48,77, 69,00, 115,72, 116,69, 120,10, 121,76, 126,05, 129,75, 130,69, 130,74, 133,26, 137,07, 138,99, 155,19, 165,31, 166,74, 169,89, 172,74. Anal. calculado para $C_{20}H_{15}N_2O_5Br$: C, 54,19; H, 3,41; N, 6,32; Br 18,03. Encontrado: C, 54,02; H, 3,22; N, 6,27; Br, 17,81.

Ejemplo de referencia 10

2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(3-metil-benciloxi)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

35 A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,4 g, 6,4 mmol) en acetona (30 ml) y carbonato potásico (2,7 g, 19,3 mmol) se añadió 1-bromometil-3-metil-benceno (0,91 ml, 6,7 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml), y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(3-metil-benciloxi)-ftálico (2,3 g, 115% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

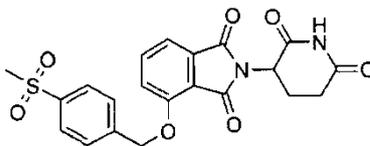
Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(3-metil-benciloxi)-ftálico (2,0 g bruto, 6,4 mmol) en alcohol reactivo (100 ml) e hidróxido sódico 3 N (60 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(3-metil-benciloxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (3,0 g, 130% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

Una mezcla de ácido 3-(3-metil-benciloxi)-ftálico (1,8 g, 6,4 mmol), hidrocloreto de alfa-aminoglutarimida (1,1 g, 6,8 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(3-metil-benciloxi)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (1,2 g, 48% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 60/40, 3,16 min (99,9%); P.f., 195-197°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,00-2,07 (m, 1H, CHH), 2,33 (s, 3H, CH₃), 2,54-2,62 (m, 2H, CH₂), 2,83-2,95 (m, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,33 (s, 2H, CH₂), 7,15-7,85 (m, 7H, Ar), 11,12 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 21,00, 21,96, 30,92, 48,74, 70,08, 115,49, 116,58, 120,19, 124,40, 127,85, 128,40, 128,60, 133,26, 136,03, 136,98, 137,64, 155,53, 165,30, 166,77, 169,91, 172,75. Anal. calculado para C₂₁H₁₈N₂O₅: C, 66,66; H, 4,79; N, 7,40. Encontrado: C, 66,50; H, 4,79; N, 7,34.

Ejemplo de referencia 11

2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,3 g, 6,1 mmol) en acetona (25 ml) y carbonato potásico (2,5 g, 18 mmol) se añadió 1-bromometil-4-metanosulfonil-benceno (1,6 g, 6,4 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml), y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(4-metanosulfonil-benciloxi)-ftálico (2,4 g, 104% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

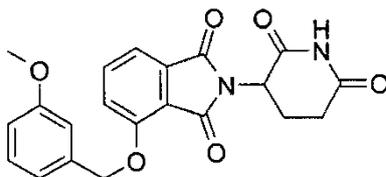
Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(4-metanosulfonil-benciloxi)-ftálico (2,3 g, 6,1 mmol) en alcohol reactivo (140 ml) e hidróxido sódico 3 N (70 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(4-metanosulfonil-benciloxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (2,15 g, 101% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

Una mezcla de ácido 3-(4-metanosulfonil-benciloxi)-ftálico (2,1 g, 6,1 mmol), hidrocloreto de alfa-aminoglutarimida (1,1 g, 6,4 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (1,3 g, 47% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 35/65, 2,09 min (99,9%); P.f., 293-295°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,03-2,07 (m, 1H, CHH), 2,54-2,63 (m, 2H, CH₂), 2,85-2,90 (m, 1H, CHH), 3,23 (s, 3H, CH₃SO₂), 5,11 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,52 (s, 2H, CH₂), 7,49-8,00 (m, 7H, Ar), 11,13 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 21,97, 30,91, 43,46, 48,78, 69,09, 115,82, 116,73, 120,11, 127,21, 127,62, 133,28, 137,10, 140,26, 142,17, 155,12, 165,30, 166,73, 169,89, 172,75. Anal. calculado para C₂₁H₁₈N₂O₇S + 0,2 H₂O: C, 56,55; H, 4,16; N, 6,28; S, 7,19. Encontrado: C, 56,32; H, 3,80; N, 6,16; S, 7,20.

Ejemplo de referencia 12

2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(3-metoxi-benciloxi)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

5 A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,1 g, 5,2 mmol) en acetona (45 ml) y carbonato potásico (2,2 g, 15,7 mmol) se añadió 1-bromometil-3-metoxi-benceno (0,77 ml, 5,5 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (80 ml), y se lavó con agua (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(3-metoxi-benciloxi)-ftálico (2,1 g, 118% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

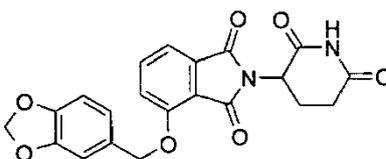
10 Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(3-metoxi-benciloxi)-ftálico (2,0 g bruto, 5,5 mmol) en alcohol reactivo (100 ml) e hidróxido sódico 3 N (35 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (80 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 70 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 70 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(3-metoxi-benciloxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (1,6 g, 98% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

20 Una mezcla de ácido 3-(3-metoxi-benciloxi)-ftálico (1,5 g, 5,2 mmol), hidrocloreto de alfa-aminoglutarimida (0,89 g, 5,4 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(3-metoxi-benciloxi)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (0,25 g, 12% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 60/40, 2,41 min (99,1%); P.f., 197-201°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,06 (m, 1H, CHH), 2,59-2,62 (m, 2H, CH₂), 2,83-2,90 (m, 1H, CHH), 3,77 (s, 3H, CH₃), 5,10 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,35 (s, 2H, CH₂), 6,89-7,85 (m, 7H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 21,95, 30,92, 48,75, 55,01, 69,80, 112,72, 113,27, 115,55, 116,66, 119,17, 120,21, 129,61, 133,25, 136,98, 137,74, 155,42, 159,35, 165,32, 166,77, 169,90, 172,74. Anal. calculado para C₂₁H₁₈N₂O₆ + 0,1 H₂O: C, 63,67; H, 4,63; N, 7,07. Encontrado: C, 63,49; H, 4,40; N, 7,00.

Ejemplo de referencia 13

4-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



30 Etapa 1:

35 A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,0 g, 4,8 mmol), benzo[1,3]dioxol-5-ilmetanol (1,4 g, 9,5 mmol), y trifetilfosfina soportada en polímero (3,0 g, 9,5 mmol) en THF (30 ml) en un baño de hielo, se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 ml, 9,5 mmol) y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró y el filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-ftálico (1,7 g, 102% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

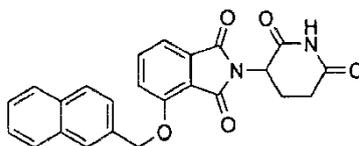
40 Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-ftálico (1,6 g bruto, 4,8 mmol) en alcohol reactivo (100 ml) e hidróxido sódico 3 N (35 ml) se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (80 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 70 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 70 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (1,2 g, 80% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

Una mezcla de ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-ftálico (1,2 g, 3,8 mmol), hidrocloreto de alfa-amino-glutarimida (0,66 g, 4,0 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (0,45 g, 29% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 4,06 min (98,6%); P.f., 229-231°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,05 (m, 1H, CHH), 2,55-2,62 (m, 2H, CH₂), 2,82-2,94 (m, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 6,12 Hz, 1H, CH), 5,26 (s, 2H, CH₂), 6,03 (s, 2H, CH₂), 6,93-7,85 (m, 6H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 21,95, 30,91, 48,74, 70,00, 101,05, 108,10, 108,18, 115,49, 116,61, 120,28, 121,25, 129,78, 133,24, 136,95, 147,04, 147,38, 155,44, 165,30, 166,76, 169,89, 172,74. Anal. calculado para C₂₁H₁₆N₂O₇: C, 61,77; H, 3,95; N, 6,86. Encontrado: C, 61,44; H, 3,72; N, 6,79.

Ejemplo de referencia 14

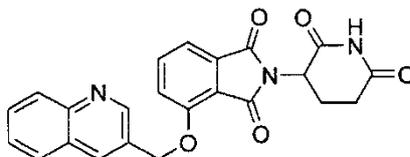
2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(naftaleno-2-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona



Una mezcla de trifenilfosfina (1,15 g, 4,40 mmol) y 2-naftalenometanol (0,58 g, 3,6 mmol) se agitó en THF (10 ml) a 0°C. Manteniendo la mezcla de reacción a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,87 ml, 4,4 mmol) en THF (2,1 ml). Después se añadió 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-hidroxiisoindol-1,3-diona (1,00 g, 3,60 mmol) en forma de sólido, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con THF adicional (10 ml) y se secó. El sólido resultante se agitó en hexano (50 ml) durante 2 h, se filtró y se secó. El sólido resultante se calentó a reflujo en metanol (50 ml) durante 1 h, se filtró y se secó para dar el producto en forma de un sólido blanco (0,46 g, 30% de rendimiento); P.f. > 260°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 µm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 6,20 (99,48%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,07 (m, 1H), 2,44-2,62 (m, 2H), 2,82-2,97 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 12,5 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 7,46-8,05 (m, 10H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 31,0, 48,8, 70,3, 115,6, 116,7, 120,4, 125,3, 126,1, 126,3, 126,4, 127,7, 127,8, 128,2, 132,6, 132,7, 133,3, 133,8, 137,0, 155,6, 165,4, 166,8, 169,9, 172,8; Anal. calculado para C₂₄H₁₈N₂O₅: C, 69,39; H, 4,02; N, 6,61. Encontrado: C, 69,56; H, 4,38; N, 6,76.

Ejemplo de referencia 15

2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(quinolin-3-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona



Se disolvió 3-quinolinacetaldehído (2,00 g, 12,7 mmol) en 25 ml de metanol. A esta disolución se añadió borohidruro sódico (0,24 g, 6,4 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 20 minutos. Después se añadieron 2 ml de agua y la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con agua (3 x 75 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó, proporcionando 1,8 g de quinolin-3-il-metanol con 90% de rendimiento; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,89 (s, 2H), 7,53 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04-8,12 (m, 2H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 2:

Una mezcla de PPh₃ soportada en polímero (3,1 g, ~ 9,5 mmol) y quinolin-3-il-metanol (0,76 g, 4,8 mmol) en 20 ml de THF se enfrió a 0°C en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 g, 9,5 mmol), y posteriormente se añadió éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,0 g, 4,8 mmol) como un sólido. La mezcla se agitó durante una hora adicional a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, la mezcla se filtró. El filtró se lavó con acetato de etilo (25 ml) y los filtrados combinados se evaporaron.

Etapa 3:

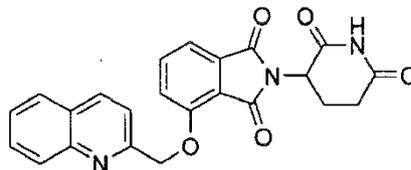
El producto bruto de la etapa 2 se disolvió en una mezcla de NaOH 3 N (50 ml) y etanol (100 ml), y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), se acidificó a pH 2-3 (HCl). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua adicional y después acetato de etilo, y se secó con vacío.

5 Etapa 4:

El producto bruto de la etapa 3 e hidrocloreuro de *rac*- α -aminoglutarimida (0,78 g, 4,8 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de CH₂Cl₂-metanol, eluyendo el compuesto del título con CH₂Cl₂-metanol 95:5, 0,37 g, con 20% de rendimiento en las 3 etapas; P.f. 263-265°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μ m, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/agua 40/60, 3,75 (97,84%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,06 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 12,3 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 2H), 7,77-7,90 (m, 2H), 8,00-8,08 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 9,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 11,12 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 48,8, 68,3, 115,9, 116,8, 120,4, 127,1, 127,2, 128,1, 128,8, 129,3, 129,8, 133,3, 134,5, 137,1, 147,3, 150,3, 155,3, 165,3, 166,8, 169,9, 172,8; Anal. calculado para C₂₃H₁₇N₃O₅ - 0,4 H₂O: C, 65,37; H, 4,25; N, 9,94. Encontrado: C, 65,35; H, 4,06; N, 9,92.

Ejemplo de referencia 16

2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(quinolin-2-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

20 Se disolvió 2-quinolinacarbaldéido (2,00 g, 12,7 mmol) en 25 ml de metanol. A esta disolución se añadió borohidruro sódico (0,24 g, 6,4 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 20 minutos. Después se añadieron 2 ml de agua y la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con agua (3 x 75 ml) y se evaporó. El residuo se cromatografió con gradiente de CH₂Cl₂-metanol, eluyendo el producto con CH₂Cl₂-metanol 97:3, y proporcionando 1,7 g de quinolin-2-il-metanol con 85% de rendimiento; RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,92 (s, 2H), 7,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,30-7,57 (m, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 8,0 Hz, J = 0,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Etapa 2:

30 Una mezcla de PPh₃ soportada en polímero (3,1 g, ~ 9,5 mmol) y quinolin-2-il-metanol (0,76 g, 4,8 mmol) en 20 ml de THF se enfrió a 0°C en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 g, 9,5 mmol), y posteriormente se añadió éster dimetilíco del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,0 g, 4,8 mmol) como un sólido. La mezcla se agitó durante una hora adicional a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, la mezcla se filtró. El filtró se lavó con acetato de etilo (25 ml) y los filtrados combinados se evaporaron.

Etapa 3:

35 El producto bruto de la etapa 2 se disolvió en una mezcla de NaOH 3 N (50 ml) y etanol (100 ml), y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), se acidificó a pH 2-3 (HCl). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua adicional y después acetato de etilo, y se secó con vacío.

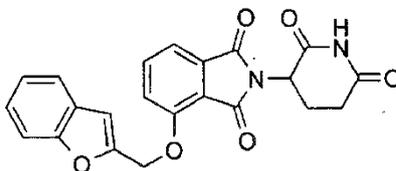
Etapa 4:

40 El producto de la etapa 3 e hidrocloreuro de *rac*- α -aminoglutarimida (0,78 g, 4,8 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de CH₂Cl₂-metanol, eluyendo el producto con CH₂Cl₂-metanol 95:5. Este material se trituró en DMF (5 ml), se filtró y se lavó con 2 ml adicionales de DMF, y se secó a vacío. Este material después se purificó por HPLC preparativa usando una fase móvil de acetonitrilo-agua 35/65, proporcionando 75 mg del compuesto del título con 4% de rendimiento en 3 etapas; P.f. 254-256°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μ m, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 30/70, 7,02 (94,00%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,03-2,08 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,85-2,96 (m, 1H), 5,13 (dd, J = 12,2 Hz, J = 4,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,77-7,87 (m, 3H), 8,00-8,03 (m, 2H), 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 31,0, 48,8, 71,4, 115,8, 116,8, 119,1, 120,3, 126,7, 127,2, 128,0, 128,5, 130,0, 133,3, 137,1, 137,2, 146,9, 155,3, 156,7, 165,4, 166,8,

169,9, 172,8; Anal. calculado para $C_{23}H_{17}N_3O_5 \cdot 1,6 H_2O$: C, 62,19; H, 4,58; N, 9,46. Encontrado: C, 62,20; H, 3,97; N, 9,15.

Ejemplo de referencia 17

4-(Benzofuran-2-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



5

Etapa 1:

Se disolvió 2-benzofurancarbaldehído (2,2 g, 15 mmol) en 25 ml de metanol. A esta disolución se añadió borohidruro sódico (0,28 g, 7,5 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 20 minutos. Después se añadieron 2 ml de agua y la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con agua (3 x 75 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó, proporcionando 2,1 g de benzofuran-2-il-metanol, con 95% de rendimiento; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 2,03 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H).

10

Etapa 2:

Una mezcla de PPh_3 soportada en polímero (3,1 g, ~ 9,5 mmol) y benzofuran-2-il-metanol (0,70 g, 4,8 mmol) en 20 ml THF se enfrió a $0^\circ C$ en atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 g, 9,5 mmol), y posteriormente se añadió éster dimetílico del ácido 3-hidroxifáltico (1,0 g, 4,8 mmol) como un sólido. La mezcla se agitó durante una hora adicional a $0^\circ C$ y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, la mezcla se filtró. El filtró se lavó con acetato de etilo (25 ml) y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se disolvió en 75 ml de acetato de etilo y se lavó con Na_2CO_3 (2 x 75 ml) y agua (2 x 75 ml), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó.

15

20

Etapa 3:

El producto bruto de la etapa 2 se disolvió en una mezcla de NaOH 3 N (50 ml) y etanol (100 ml), y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), se acidificó (HCl), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 75 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron proporcionando 0,86 g de ácido 3-(benzofuran-2-ilmetoxi)-fáltico, con 57% de rendimiento en dos etapas; RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ 5,35 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,22-7,37 (m, 2H), 7,45-7,67 (m, 5H).

25

Etapa 4:

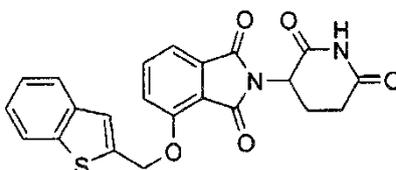
Una mezcla de ácido 3-(benzofuran-2-ilmetoxi)-fáltico (0,55 g, 1,8 mmol) e hidrocloreto de *rac*- α -aminoglutarimida (0,30g, 1,8 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con disolución acuosa diluida de HCl (2 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml) y se evaporó. El residuo se cromatógrafió usando un gradiente de CH_2Cl_2 -metanol, eluyendo el compuesto del título con CH_2Cl_2 -metanol 95:5, 0,46 g, con 65% de rendimiento; P.f. $234-236^\circ C$; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 ml/min, 240 nm, CH_3CN/H_3PO_4 al 0,1% 50/50, 4,16 (98,58%); RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ 1,99-2,04 (m, 1H), 2,43-2,61 (m, 2H), 2,81-2,95 (m, 1H), 5,08 (dd, J = 12,7 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,23-7,37 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 11,11 (s, 1H); RMN ^{13}C ($DMSO-d_6$) δ 23,9, 30,9, 48,8, 63,1, 107,4, 111,3, 115,9, 116,7, 120,2, 121,6, 123,1, 125,0, 127,5, 133,3, 137,0, 152,0, 154,6, 155,0, 165,2, 166,7, 169,9, 172,7; Anal. calculado para $C_{22}H_{16}N_2O_6 \cdot 0,15 H_2O$: C, 64,91; H, 4,04; N, 6,88. Encontrado: C, 64,89; H, 3,99; N, 6,84.

30

35

40 Ejemplo de referencia 18

4-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

Una mezcla de PPh₃ soportada en polímero (3,1 g, ~ 9,5 mmol) y 1-benzotiofen-2-il-metanol (1,0 g, 6,1 mmol) en 20 ml de THF se enfrió a 0°C en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 g, 9,5 mmol), y posteriormente se añadió éster dimetilíco del ácido 3-hidroxitáltico (1,0 g, 4,8 mmol) como un sólido. La mezcla se agitó durante una hora adicional a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, la mezcla se filtró. El filtró se lavó con acetato de etilo (25 ml) y los filtrados combinados se evaporaron.

Etapa 2:

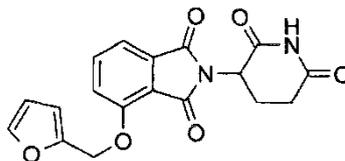
El producto bruto de la etapa 1 se disolvió en una mezcla de NaOH 3 N (50 ml) y etanol (100 ml), y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), se acidificó (HCl), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 75 ml), se secaron (MgSO₄), y se evaporaron.

Etapa 3:

El producto bruto de la etapa 2 e hidrocloreto de *rac*- α -aminoglutarimida (0,40 g, 2,5 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió usando un gradiente de CH₂Cl₂-metanol, eluyendo el producto con CH₂Cl₂-metanol 95:5, y proporcionando 0,40 g, con 30% de rendimiento en las 3 etapas; P.f. 247-249°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μ m, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, 5,68 (100,00%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,01-2,06 (m, 1H), 2,44-2,61 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80-7,87 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 11,11 (s, 1H); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 22,0, 30,9, 48,8, 66,1, 115,9, 116,9, 120,4, 122,6, 123,8, 123,9, 124,5, 124,7, 133,3, 136,9, 138,9, 139,5, 154,9, 165,2, 166,7, 169,9, 172,8; Anal. calculado para C₂₂H₁₆N₂O₅S: C, 62,85; H, 3,84; N, 6,66. Encontrado: C, 62,88; H, 3,46; N, 6,57.

Ejemplo de referencia 19

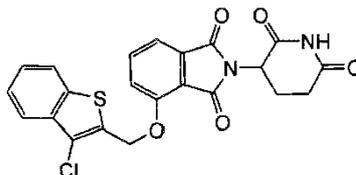
2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(furan-2-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona



A una disolución de trifetilfosfina (630 mg, 2,4 mmol) y furan-2-il-metanol (0,17 ml, 2,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió una disolución de DEAD (0,38 ml, 2,4 mmol) en THF (0,6 ml) a 0°C. Después de 5 min, se añadió 4-hidroxi-2-(2,6-dioxo(3-piperidyl))isoindolina-1,3-diona (550 mg, 2,0 mmol) a la mezcla. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo durante 4 h. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para dar un aceite. El aceite se suspendió en metanol (10 ml) durante 3 h para dar una suspensión. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (20 ml) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(furan-2-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido amarillo (310 mg, 44% de rendimiento): P.f., 184-186°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,99-2,04 (m, 1H, CHH), 2,42-2,61 (m, 2H, CH₂), 2,80-2,95 (m, 1H, CHH), 5,07 (dd, J = 5, 13 Hz, 1H, NCH), 5,35 (s, 2H, CH₂), 6,49 (dd, J = 2, 3 Hz, 1H, Ar), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7,47 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 7,68-7,71 (m, 2H, Ar), 7,83 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 11,10 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 21,96, 30,93, 48,77, 62,55, 110,72, 111,38, 115,72, 116,64, 120,35, 133,35, 136,89, 143,99, 149,15, 155,12, 165,21, 166,73, 169,88, 172,76; Anal. calculado para C₁₈H₁₄N₂O₆ + 0,1 H₂O: C, 60,71; H, 4,02; N, 7,87; H₂O, 0,51. Encontrado: C, 60,47; H, 3,97; N, 7,73; H₂O, 0,38.

Ejemplo de referencia 20

4-(3-Cloro-benzo[b]tiofeno-2-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

A una disolución de ácido 3-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3,5 g, 16,6 mmol) en THF (40 ml) a 0°C se añadió gota a gota borano 1 M en THF (33 ml, 33,2 mmol) mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se inactivó por la adición gota a gota de agua (6 ml). El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre disolución saturada de carbonato sódico y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo

con acetato de etilo (100 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml), se secaron y se concentraron para dar el (3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol en forma de un sólido amarillo claro (3,4 g, 103% rendimiento bruto); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 4,8 (d, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂OH), 5,87 (t, J = 5,8 Hz, 1H, CH₂OH) 7,42-8,04 (m, 4H, Ar). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

5 Etapa 2:

A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,0 g, 4,8 mmol), (3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (1,9 g, 9,5 mmol), y trifenilfosfina soportada en polímero (3,0 g, 9,5 mmol) en THF (30 ml) en un baño de hielo, se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 ml, 9,5 mmol) y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (2,1 g, 109% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

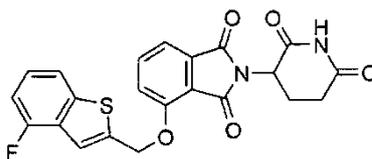
Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1,9 g, 4,8 mmol) en alcohol reactivo (120 ml) e hidróxido sódico 3 N (60 ml) se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (1,6 g, 92% de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4:

Una mezcla de ácido 3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1,6 g, 4,4 mmol), hidrocloreto de alfa-amino-glutarimida (0,76 g, 4,6 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (0,76 g, 38% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 60/40, 5,26 min (98,7%); P.f., 240-242°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,02-2,06 (m, 1H, CHH), 2,54-2,62 (m, 2H, CH₂), 2,83-2,95 (m, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,74 (s, 2H, CH₂), 7,49-8,10 (m, 7H, Ar), 11,12 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 21,94, 30,90, 48,79, 63,99, 116,26, 116,98, 118,36, 120,46, 121,39, 123,36, 125,57, 126,19, 132,93, 133,34, 135,42, 136,91, 137,04, 154,62, 165,05, 166,64, 169,85, 172,73. Anal. calculado para C₂₂H₁₅N₂O₅SCl + 0,1 H₂O: C, 58,09; H, 3,32; N, 6,16; S, 7,05; Cl, 7,79. Encontrado: C, 57,77; H, 3,06; N, 6,08; S, 6,87; Cl, 8,05.

Ejemplo de referencia 21

2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona



35 Etapa 1:

A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,1 g, 5,2 mmol), (4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (0,96 g, 10,5 mmol), y trifenilfosfina soportada en polímero (3,0 g, 10,5 mmol) en THF (35 ml) en un baño de hielo, se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (2,1 ml, 10,5 mmol) y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1,5 g, 76% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

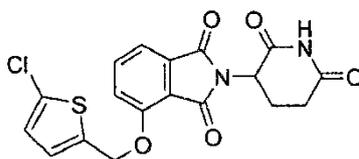
Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1,5 g, 4,0 mmol) en alcohol reactivo (120 ml) e hidróxido sódico 3 N (60 ml) se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (1,2 g, 84% de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

Una mezcla de ácido 3-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1,2 g, 3,4 mmol), hidrocloreto de alfa-amino-glutarimida (0,58 g, 3,6 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (0,66 g, 44% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 60/40, 3,08 min (97,5%); P.f., 264-266°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,01-2,08 (m, 1H, CHH), 2,54-2,95 (m, 2H, CHHCH₂), 5,11 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,73 (s, 2H, CH₂), 7,18-7,88 (m, 7H, Ar), 11,12 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 21,98, 30,95, 48,82, 65,85, 109,57, 109,81, 116,04, 116,91, 118,02, 119,02, 119,07, 120,37, 125,98, 126,08, 127,39, 127,65, 133,38, 137,02, 140,81, 141,98, 142,06, 154,81, 155,10, 158,41, 165,17, 166,71, 169,91, 172,78. Anal. calculado para C₂₂H₁₅N₂O₅SF: C, 60,27; H, 3,45; N, 6,39; S, 7,31; F, 4,33. Encontrado: C, 60,40; H, 3,26; N, 6,29; S, 7,24; F, 4,32.

Ejemplo de referencia 22

4-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,4 g, 6,8 mmol) en acetona (70 ml) y carbonato potásico (2,8 g, 20 mmol) se añadió 2-cloro-5-clorometil-tiofeno (0,83 ml, 7,1 mmol) y se calentó a reflujo durante dos horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml), y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexano) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (2,3 g, 100% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

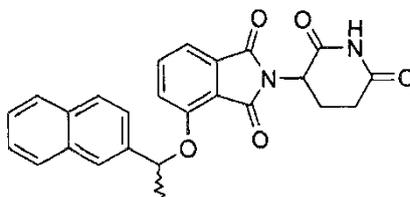
Una disolución de éster dimetílico del ácido 3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (2,3 g, 6,7 mmol) en alcohol reactivo (100 ml) e hidróxido sódico 3 N (60 ml) se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 ml) y después se acidificó a pH aproximadamente 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (1,6 g, 76% de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

Una mezcla de ácido 3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1,6 g, 5,1 mmol), hidrocloreto de alfa-amino-glutarimida (0,88 g, 5,4 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (0,76 g, 36% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 60/40, 2,63 min (99,3%); P.f., 217-219°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,01-2,07 (m, 1H, CHH), 2,54-2,57 (m, 2H, CH₂), 2,62-2,95 (m, 1H, CHH), 5,10 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,50 (s, 2H, CH₂), 7,07-7,87 (m, 5H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 21,93, 30,90, 48,75, 65,38, 115,94, 116,80, 120,44, 126,55, 127,83, 129,09, 133,31, 136,93, 137,54, 154,76, 165,14, 166,68, 169,77, 169,86, 172,73. Anal. calculado para C₁₈H₁₃N₂O₅Cl: C, 53,41; H, 3,24; N, 6,92; S, 7,92%; Cl, 8,76. Encontrado: C, 53,39; H, 2,95; N, 6,80; S, 7,62%; Cl, 9,01.

Ejemplo de referencia 23

2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(1-naftalen-2-il-etoxi)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

Una mezcla de PPh_3 soportada en polímero (3,1 g, ~ 9,5 mmol) y α -metil-2-naftalenometanol (0,82 g, 4,8 mmol) en 20 ml de THF se enfrió a 0°C en atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 g, 9,5 mmol), y posteriormente se añadió éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,0 g, 4,8 mmol) como un sólido. La mezcla se agitó durante una hora adicional a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, la mezcla se filtró. El filtro se lavó con acetato de etilo (20 ml) y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se cromatografió en gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo 1,2 g del éster dimetílico del ácido 3-(1-naftalen-2-il-etoxi)-ftálico con 20-30% de acetato de etilo, con 66% de rendimiento; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,70 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,49 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42-7,53 (m, 4H), 7,76-7,84 (m, 4H).

Etapa 2:

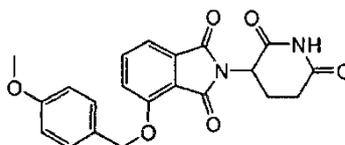
Una mezcla de éster dimetílico del ácido 3-(1-naftalen-2-il-etoxi)-ftálico (0,9 g, 2,5 mmol) y NaOH 3 N (50 ml) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), se acidificó (HCl), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 75 ml), se secaron (MgSO_4), y se evaporaron, proporcionando 0,50 g de ácido 3-(1-naftalen-2-il-etoxi)-ftálico, con 60% de rendimiento; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,60 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 5,79 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,83-7,93 (m, 4H).

Etapa 3:

Una mezcla de ácido 3-(1-naftalen-2-il-etoxi)-ftálico (0,36 g, 1,0 mmol) e hidrocloreto de *rac*- α -aminoglutarimida (0,16 g, 1,0 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con disolución acuosa diluida de HCl (2 x 100 ml) y agua (100 ml), y se evaporó. El residuo se cromatografió usando un gradiente de CH_2Cl_2 -metanol, eluyendo el producto con CH_2Cl_2 -metanol 95:5, 0,27 g, con 64% de rendimiento; P.f. $174-176^\circ\text{C}$; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3,9 x 150 mm, 5 μm , 1 ml/min, 240 nm, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_3\text{PO}_4$ al 0,1% 60/40, 3,69 (99,65%); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,71 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,51-2,65 (m, 2H), 2,84-2,97 (m, 1H), 5,13 (dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,00 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,87-7,96 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22,0, 23,7, 31,0, 48,8, 76,5, 115,5, 117,2, 121,5, 123,6, 124,5, 126,2, 126,4, 127,6, 127,8, 128,5, 132,5, 132,7, 133,4, 136,7, 139,4, 154,8, 165,3, 166,7, 170,0, 172,8; Anal. calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 70,08; H, 4,71; N, 6,54. Encontrado: C, 69,71; H, 4,51; N, 6,28.

Ejemplo de referencia 24

2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-metoxi-benciloxi)-isoindol-1,3-diona



Etapa 1:

Una mezcla agitada de anhídrido 3-hidroxi-ftálico (20,5 g, 125 mmol) en metanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se suspendió en bicarbonato sódico (29,4 g, 350 mmol) en DMF (250 ml), seguido de la adición de yodometano (19 ml, 300 mmol) y calentando a 55°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó, se concentró a vacío y después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano, gradiente de 0% a 100% 30 min) para dar el éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (20,2 g, 77% de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

A una suspensión agitada de éster dimetílico del ácido 3-hidroxi-ftálico (1,1 g, 5,2 mmol) en acetona (45 ml) y carbonato potásico (2,2 g, 15,7 mmol) se añadió 1-bromometil-4-metoxi-benceno (0,79 ml, 5,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano, gradiente de 0% a 100% 30 min) para dar el éster dimetílico del ácido 3-(4-metoxi-benciloxi)-ftálico (2,0 g, 115% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3:

Una disolución agitada de éster dimetílico del ácido 3-(4-metoxi-benciloxi)-ftálico (2,0 g bruto, 5,5 mmol) en alcohol reactivo (100 ml) e hidróxido sódico 3 N (35 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en agua (80 ml) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 70 ml), después se acidificó a pH aproximadamente 4 con HCl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 70 ml), se secaron y se concentraron a vacío para dar el ácido 3-(4-metoxi-benciloxi)-ftálico en forma de un sólido blanquecino (1,6 g, 100% de rendimiento bruto). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4:

Una mezcla agitada de ácido 3-(4-metoxi-benciloxi)-ftálico (1,5 g, 5,2 mmol), hidrocloreto de alfa-aminoglutarimida (0,90 g, 5,4 mmol) en piridina se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, metanol/cloruro de metileno, gradiente de 0% a 10% 30 min) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-metoxi-benciloxi)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco (0,83 g, 40% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, CH₃CN/H₃PO₄ al 0,1% 50/50, RT = 4,17 min (98,6%); P.f., 178-180°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,99-2,06 (m, 1H, CHH), 2,51-2,82 (m, 2H, CHHCH₂), 3,76 (s, 3H, CH₃), 5,08 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5,29 (s, 2H, CH₂), 6,95-7,84 (m, 7H, Ar), 11,11 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) δ 21,96, 30,91, 48,72, 55,08, 69,92, 113,88, 115,41, 116,55, 120,29, 127,93, 129,21, 133,25, 136,92, 155,57, 159,10, 165,28, 166,77, 169,90, 172,75. Anal. calculado para C₂₁H₁₈N₂O₆: C, 63,96; H, 4,60; N, 7,10. Encontrado: C, 63,86; H, 4,30; N, 6,92.

5.1. Ensayos

5.1.1 Ensayo de inhibición de TNFα en PBMC

Se obtienen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes normales mediante centrifugación por densidad con 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 estreptomycin 100 µg/ml (Life Technologies).

Las PBMC (2 x 10⁵ células) se cultivan en placas de cultivo celular Costar de fondo plano de 96 pocillos (Corning, NY, EE.UU.) por triplicado. Las células se estimulan con LPS (de Salmonella abortus equi, Sigma n° de cat. L-1887, St.Louis, MO, EE.UU.) con 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se disuelven en DMSO (Sigma) y se hacen diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes de usar. La concentración de DMSO final en todos los ensayos puede ser aproximadamente 0,25%. Los compuestos se añaden a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. Después las células se incuban durante 18-20 horas a 37°C en 5% de CO₂, y después los líquidos sobrenadantes se recogen, se diluyen con medio de cultivo y se ensayan los niveles de TNFα por ELISA (Endogen, Boston, MA, EE.UU.). Las CI₅₀ se calculan usando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidea, restringiendo el límite superior a 100% y el inferior a 0%, permitiendo pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.1.2. Producción de IL-2 y MIP-3α por linfocitos T

Las PBMC se reducen drásticamente de monocitos adherentes poniendo 1 x 10⁸ PBMC en 10 ml de medio completo (RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 µg/ml) por placa de cultivo tisular de 10 cm, en incubador a 37°C, 5% de CO₂ durante 30-60 minutos. La placa se lava con medio para separar las PBMC no adherentes. Los linfocitos T se purifican por selección negativa usando los siguientes anticuerpos (Pharming) y mezcla Dynabead (Dyna) para cada 1 x 10⁸ PBMC no adherentes: 0,3 ml de perlas de anticuerpo de oveja anti-IgG de ratón, 15 µl anti-CD16, 15 µl anti-CD33, 15 µl anti-CD56, 0,23 ml de perlas anti-CD19, 0,23 ml de perlas anti-HLA clase II, y 56 µl de perlas anti-CD14. Las células y mezcla de perla/anticuerpo se rotan de extremo a extremo durante 30-60 minutos a 4°C. Los linfocitos T purificados se separan de las perlas usando un imán Dynal. El rendimiento típico es aproximadamente 50% de linfocitos T, 87-95% de CD3⁺ por citometría de flujo.

Placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos se recubren con anticuerpo anti-CD3 OKT3 5 µg/ml en PBS, 100 µl por pocillo, se incuban a 37°C durante 3-6 horas, y después se lavan cuatro veces con medio completo 100 µl/pocillo, justo antes de añadir los linfocitos T. Los compuestos se diluyen a 20 veces del final en una placa de cultivo tisular de fondo redondo de 96 pocillos. Las concentraciones finales son de aproximadamente 10 µM a aproximadamente 0,00064 µM. Una solución madre 10 mM de compuestos proporcionados en la presente memoria, se diluye 1:50 en medio completo la primera dilución 20x de 200 µM en DMSO al 2 % y se diluyen de forma seriada 1:5 en DMSO al 2%. El compuesto se añade en 10 µl por 200 µl de cultivo, para dar una concentración final de DMSO de 0,1%. Los cultivos se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 2-3 días y se analizan IL-2 y MIP-3α en los líquidos sobrenadantes por ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3α se normalizan respecto a la cantidad producida en presencia de una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria, y se calculan las CE₅₀ usando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidea, restringiendo el límite superior a 100% y el inferior a 0%, permitiendo pendiente variable (GraphPad Prism v3.02).

5.1.3. Ensayo de proliferación celular

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

10 Se ponen células en placas de 96 pocillos, con 6000 células por pocillo en medio. Las células se tratan previamente con compuestos aproximadamente 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 y 0 μ M, en una concentración final de 0,25% de DMSO por triplicado a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂ durante 72 horas. Después se añade un microcurio de ³H-timidina (Amersham) a cada pocillo, y las células se incuban de nuevo a 37°C en un incubador humidificado al 5% de CO₂ durante 6 horas. Las células se recogen en placas de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer) usando un recolector de células (Tomtec), y las placas se dejan secar durante la noche. Se añade Microscint 20 (Packard) (25 μ l/pocillo) y las placas se analizan en TopCount NXT (Packard). Cada pocillo se cuenta durante un minuto. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calcula promediando las pruebas por triplicado y normalizando respecto al control de DMSO (0% de inhibición). Cada compuesto se ensaya en cada línea celular en tres experimentos separados. Las CI₅₀ finales se calculan usando regresión no lineal, dosis-respuesta sigmoidea, restringiendo el límite superior a 100% y el inferior a 0%, permitiendo pendiente variable. (GraphPad Prism v3.02).

5.1.4. Inmunoprecipitación e inmunotransferencia

20 Las células Namalwa se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante 1 hora, después se estimulan con 10 U/ml de Epo (R&D Systems) durante 30 minutos. Se preparan los lisados celulares y se lleva a cabo la inmunoprecipitación con anticuerpo contra el receptor de Epo o se separa inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunoprecipitaciones se hibridan con anticuerpos contra Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina y IRF-1, y se analizan en un dispositivo Storm 860 Imager usando el programa ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.1.5. Análisis del ciclo celular

25 Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria durante la noche. La tinción con 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 con un citómetro de flujo FACSCalibur usando el programa ModFit LT (Becton Dickinson).

5.1.6. Análisis de apoptosis

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

5.1.7. Ensayo de luciferasa

35 Las células Namalwa se transfectan con 4 μ g de AP1-luciferasa (Stratagene) por 1×10^6 células y 3 μ l de reactivo Lipofectamina 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Seis horas después de transfección las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. La actividad de la luciferasa se ensaya usando tampón de lisis de luciferasa y sustrato (Promega) y se mide usando un luminómetro (Turner Designs).

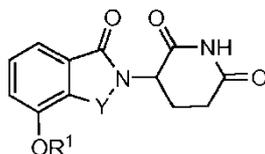
40 5.1.8 Inhibición de TNF α y producción de IL-2

45 Usando procedimientos sustancialmente similares a los proporcionados en la sección 5.1.1. anterior, se determinaron los valores de CI₅₀ para algunos de los compuestos proporcionados en la presente memoria para la inhibición del TNF α . Los valores de CI₅₀ determinados estaban en el intervalo de menos de 0,2 nM a aproximadamente 10-100 μ M. Estos resultados muestran que los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles como inhibidores del TNF α .

50 Usando procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la sección 5.1.2. anterior, también se determinaron los valores de CE₅₀ de algunos compuestos proporcionados en la presente memoria, para la producción de IL-2. Los valores de CE₅₀ determinados eran desde más de 1 nM a menos de 1 μ M. Estos resultados muestran que los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles como estimuladores de la producción de IL-2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o una de sus sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 Y es CH₂; y

R¹ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo o heterocicilcarbonilo;

y donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi, halógeno, alquilo, carboxi, alquilaminocarbonilo, alcocarbonilo, nitro, amina, nitrilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alquilsulfonilo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es arilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

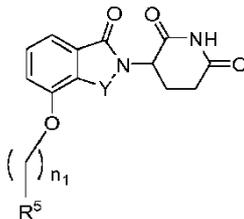
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el grupo arilo o heteroarilo en R¹ es un grupo arilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, preferiblemente en donde el grupo heteroarilo en R¹ es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S.

15 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el grupo arilo o heteroarilo en R¹ es un grupo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico, preferiblemente en donde R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, halógeno, alquilo y alquilsulfonilo, preferiblemente en donde R¹ está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de metoxi, cloro, bromo, fluoro, metilo y metilsulfonilo.

20 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de nitro, amino, halogenoalquilo, nitrilo o hidroxilo.

25 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo, bencilo, naftilmetilo, quinolilmetilo, benzofurilmetilo, benzotienilmetilo, furilmetilo o tienilmetilo, preferiblemente en donde R¹ es 2-metoxifenilo, bencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 3,5-diclorobencilo, 3-fluorobencilo, 3-bromobencilo, 3-metilbencilo, 4-metilsulfonilbencilo, 3-metoxibencilo, naftilmetilo, 3-quinolilmetilo, 2-quinolilmetilo, 2-benzofurilmetilo, 2-benzotienilmetilo, 3-clorotien-2-ilmetilo, 4-fluorobenzotien-2-ilmetilo, 2-furilmetilo, 5-clorotien-2-ilmetilo o 1-naft-2-iletilo.

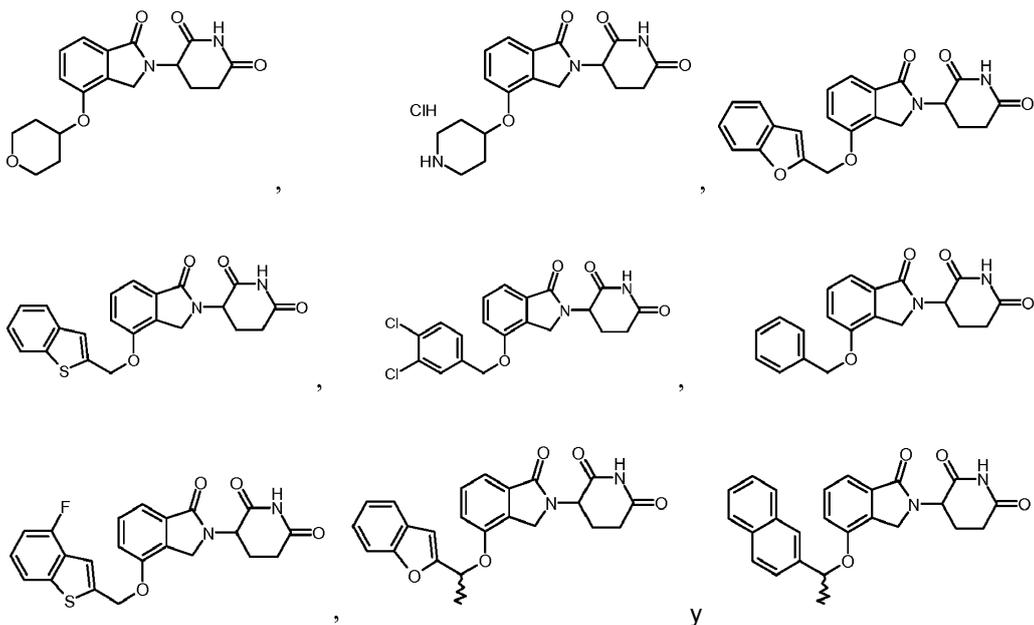
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula:



30 y en donde R⁵ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de alquilo, halógeno, alcoxi, carboxi, alquilaminocarbonilo, alcocarbonilo, nitro, amina, nitrilo, halogenoalquilo, hidroxilo y alquilsulfonilo; y n₁ es de 0 a 5, preferiblemente en donde R⁵ se selecciona de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, benzofurilo, benzotienilo y quinolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de metilo, metoxi, cloro, fluoro, bromo y metilsulfonilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

35



5

o una de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de la reivindicación 9, para usar en un método para el tratamiento, atención integral o prevención de un trastorno o enfermedad, 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, un enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, una enfermedad infecciosa, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con el TNF α .

15 11. El compuesto o la composición farmacéutica para usar de la reivindicación 10, en donde el método comprende además administrar uno o más agentes activos adicionales.

12. El compuesto o la composición farmacéutica para usar de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es cáncer, y el agente activo adicional es una vacuna contra el cáncer, o en donde la enfermedad es una enfermedad infecciosa, y el agente activo adicional es una vacuna para dicha enfermedad infecciosa.

20 13. El compuesto o la composición farmacéutica para usar de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde el compuesto o la composición farmacéutica se administra por vía oral o parenteral.

14. Una forma farmacéutica unitaria que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica de la reivindicación 9.

25 15. La forma farmacéutica unitaria de la reivindicación 14, que es adecuada para la administración oral o parenteral, preferiblemente en donde la forma farmacéutica unitaria es adecuada para la administración oral y es un comprimido o una cápsula.