



No. 12-113701- -00000-0000

Fecha: 2012-07-06 16:39:31 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 76

SUPERINTENDEN



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO DERIVADOS DE (METILSULFONIL ETILBENCENO ISCINDOLINA Y
SUS USOS TERAPÉUTICOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE CELGENE CORPORATION

DOMICILIO SUMMIT, NJ ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JUAN CARLO GARCIA SANCHEZ, TO

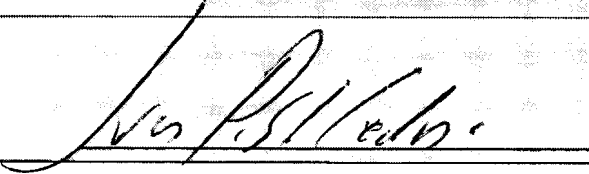
22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-113701- -00000-0000 Fecha: 2012-07-06 16:39:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 76
--	--

AS. 121.132

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/061420	Fecha 21.12.2010
Publicación Internacional No.		WO 2011/079091	Fecha 30.06.2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE (METILSULFONIL)ETILBENCENO ISOINDOLINA Y SUS USOS TERAPÉUTICOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1 CELGENE CORPORATION			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN 86 Morris Avenue, 07901		No. TELÉFONO	
CIUDAD Summit		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO NJ		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN US	
PAÍS DE RESIDENCIA US			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. SCHAFER		Peter, H.	US
2. FRANK		Anthony, J.	US
3. MAN		Hon-Wah	US
4. SHANKAR		Sai, L.	US
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. US	NJ	Somerset	126 John E. Busch Avenue, 08873
2. US	PA	Easton	139 Clover Hollow Road, 18045
3. US	NJ	Princeton	27 Grant Way, 08540
4. US	NJ	Chesterfield	205 Recklesstown Way, 08515
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492
DIRECCIÓN Calle 70 A # 4 – 41		No. TELÉFONO 744-2200	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS CO		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	61/289,356 2009.12.22
2.			
3.			

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE S		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-50477, 12-50519	Fecha 04.07.2012
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 4-65		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 14		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar:	
		☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		14. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		15. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		16. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 June 2011 (30.06.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/079091 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

C07D 209/46 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/061420

(22) International Filing Date:

21 December 2010 (21.12.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/289,356 22 December 2009 (22.12.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): CEL-
GENE CORPORATION [US/US]; 86 Morris Avenue,
Summit, NJ 07901 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SCHAFER, Peter,
H. [US/US]; 126 John E. Busch Avenue, Somerset, NJ
08873 (US). FRANK, Anthony, J. [US/US]; 139 Clover
Hollow Road, Easton, PA 18045 (US). MAN, Hon-Wah
[US/US]; 27 Grant Way, Princeton, NJ 08540 (US).
SHANKAR, Sai, L. [US/US]; 205 Recklesstown Way,
Chesterfield, NJ 08515 (US).(74) Agents: INSOGNA, Anthony, M. et al.; Jones Day, 222
East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BI, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

WO 2011/079091 A1

(54) Title: (METHYLSULFONYL) ETHYL BENZENE ISOINDOLINE DERIVATIVES AND THEIR THERAPEUTICAL
USES(57) Abstract: Provided are (methylsulfonyl)ethyl benzene isoindoline compounds, and pharmaceutically acceptable salts, sol-
vates, or stereoisomers thereof. Methods of use and pharmaceutical compositions of these compounds are also disclosed.

DERIVADOS DE (METILSULFONIL)ETILBENCENO ISOINDOLINA Y SUS USOS TERAPÉUTICOS

1. CAMPO DE LA INVENCION

En la presente se proveen derivados de (metilsulfonil)etil-benceno isoindolina. También se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para tratar, prevenir y administrar varios trastornos.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Muchas funciones celulares son mediadas por niveles de monofosfato 3',5'-cíclico de adenosina (cAMP). Dichas funciones celulares pueden contribuir a condiciones inflamatorias y enfermedades que incluyen asma, inflamación y otras condiciones (Lowe y Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Se ha mostrado que la elevación de cAMP en leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la liberación posterior de mediadores inflamatorios, incluyendo $TNF\alpha$. Niveles aumentados de cAMP también conducen a la relajación de la musculatura lisa de las vías aéreas. Además, la producción de $TNF\alpha$ excesiva o no regulada ha estado implicada en un número de condiciones de enfermedad que incluyen pero no se limitan a enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Las condiciones de enfermedad específicas incluyen endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico [Tracey, y otros, *Nature* 330, 662-664 (1987) y Hinshaw, y otros, *Circ. Shock* 30, 279-292 (1990)], artritis reumatoide, enfermedad del intestino inflamatorio, caquexia [Dezube, y otros, *Lancet*, 335 (8690), 662 (1990)], lupus y cáncer.

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

Los niveles de cAMP en aumento (por ejemplo, inhibiendo PDE 4) y/o así niveles de $\text{TNF}\alpha$ en disminución constituye una estrategia terapéutica valiosa para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas y malignas. Estas incluyen, pero no se limitan a: enfermedades pulmonares, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, daño por reperfusión post-isquémico, malaria, infección micobacteriana, meningitis, muchos tipos de psoriasis y otras enfermedades dérmicas, fallo al corazón congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo a injerto, cáncer, crecimiento de tumor, angiogénesis no deseable, enfermedad autoinmune, infecciones oportunistas en SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras condiciones artríticas, enfermedad del intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, ENL en leprosos, daño por radiación y daño alveolar hiperóxico.

Además, una variedad de otras enfermedades y trastornos también está asociada con, o se caracteriza por, angiogénesis no deseada. Por ejemplo, la angiogénesis mejorada o no regulada ha estado implicada en un número de enfermedades y condiciones médicas incluyendo, pero sin limitación a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroides, enfermedades neovasculares de retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, crecimiento de tumor y enfermedades autoinmunes. Ejemplos de dichas enfermedades y condiciones incluyen, pero no se limitan a: retinopatía diabética; retinopatía de premadurez; rechazo a injerto de córnea; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis; y vitreoretinopatía proliferante.

Por consiguiente, los compuestos que pueden controlar la angiogénesis, inhibir PDE 4 y/o inhibir la producción de ciertas citoquinas, incluyendo $\text{TNF}\alpha$, pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de varias enfermedades y condiciones.

3. RESUMEN DE LA INVENCION

En la presente se proveen análogos de (metilsulfonil)etil-benceno isoindolina y sales, solvatos (por ejemplo, hidratos), profármacos, clatratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se proveen en la presente métodos de tratar y administrar varias enfermedades o trastornos. Los métodos comprenden administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento o administración, o teniendo dicha enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente también se proveen métodos de prevenir varias enfermedades y trastornos, que comprenden administrar a un paciente en necesidad de dicha prevención, o en riesgo de dicha enfermedad o trastorno, una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proveen en la presente composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitaria única, regímenes de dosificación y equipos que comprenden un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una modalidad, se proveen compuestos de (metilsulfonil)-etilbenceno isoindolina, y sales, solvatos, profármacos, clatrato y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad, se proveen métodos de tratar, administrar y prevenir varias enfermedades y trastornos, los cuales comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de enfermedades y trastornos se describen en la presente.

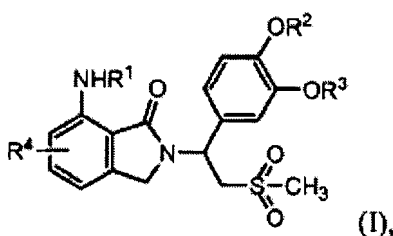
En otras modalidades, un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (por ejemplo, proteínas y anticuerpos), ejemplos de los cuales se proveen en la presente, así como células madre. Los métodos, o terapias, que se pueden usar en combinación con la administración de compuestos provistos en la presente incluyen, pero no se limitan a, cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de radiación, y otras terapias a base de

no fármaco usadas en el presente para tratar, prevenir o administrar varios trastornos descritos en la presente.

También se proveen composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosificación unitaria única) que se pueden usar en los métodos provistos en la presente. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un segundo agente activo.

4.1 COMPUESTOS

En una modalidad, en la presente se provee un compuesto de la fórmula (I):



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

R¹ es hidrógeno, glucuronida ("gluc"), o (ciclopropilo)-C(O)-, en donde el ciclopropilo puede ser sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R² es hidrógeno, metilo o gluc;

R³ es hidrógeno, etilo o gluc; y

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo o -O-gluc;

con la condición de que cuando R² es metilo y R³ es etilo, entonces R¹ no puede ser (ciclopropilo)-O- no sustituido.

En una modalidad, R¹ es hidrógeno. En otra modalidad, R¹ es gluc. En otra modalidad, R¹ es (ciclopropilo)-C(O)-. En otra modalidad, R¹ es (ciclopropilo)-C(O)-, en donde el ciclopropilo es sustituido con un grupo hidroxilo.

En una modalidad, R² es hidrógeno. En otra modalidad, R² es metilo. En otra modalidad, R² es gluc.

En una modalidad, R³ es hidrógeno. En otra modalidad, R³ es etilo. En otra modalidad, R³ es gluc.

En una modalidad, R⁴ es hidroxilo. En otra modalidad, R⁴ es -O-gluc.

Cada una de las combinaciones que resultan de R^1 - R^4 también es provista en la presente.

En una modalidad, R^1 es hidrógeno, R^2 es metilo y R^3 es etilo.

En otra modalidad, R^1 es hidrógeno, R^2 es gluc y R^3 es etilo.

En otra modalidad, R^1 es (ciclopropilo)-C(O)- en donde el ciclopropilo es sustituido con un -OH, R^2 es metilo y R^3 es etilo.

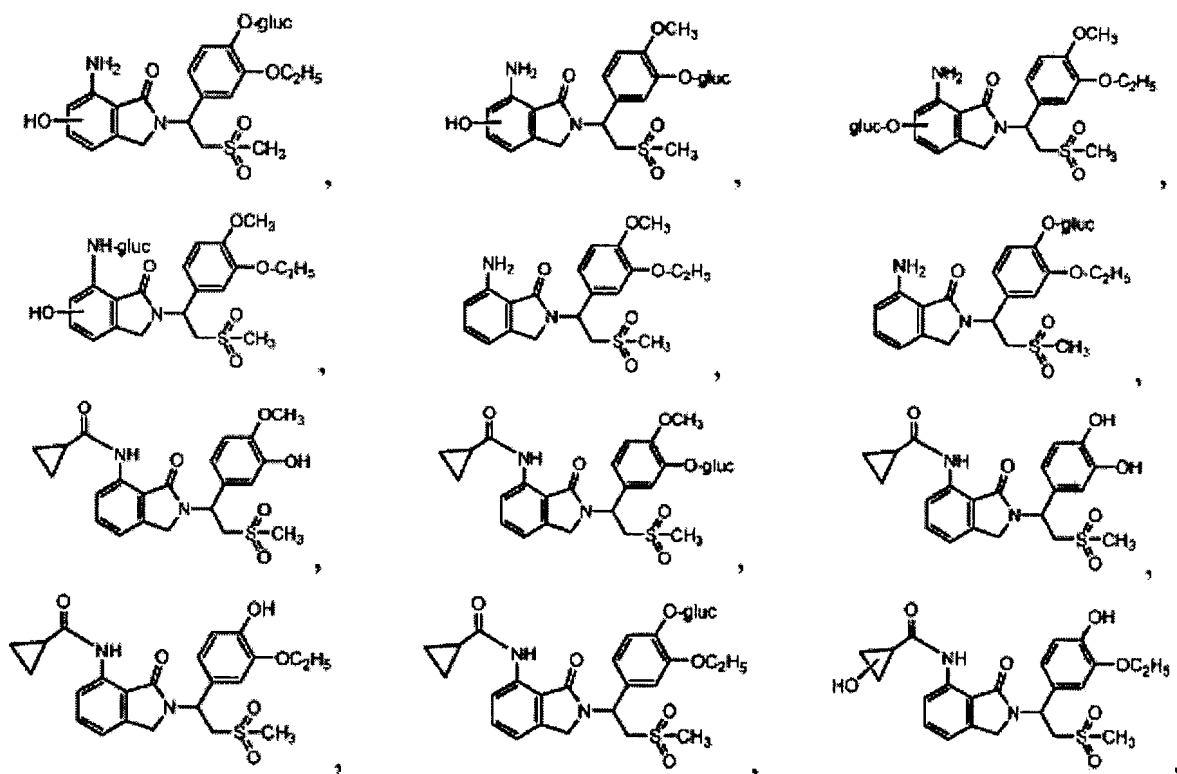
En otra modalidad, R^1 es (ciclopropilo)-C(O)- y R^3 es etilo. En otra modalidad, en donde R^1 es (ciclopropilo)-C(O)- y R^3 es etilo, R^2 es hidrógeno. En otra modalidad, en donde R^1 es (ciclopropilo)-C(O)- y R^3 es etilo, R^2 es gluc.

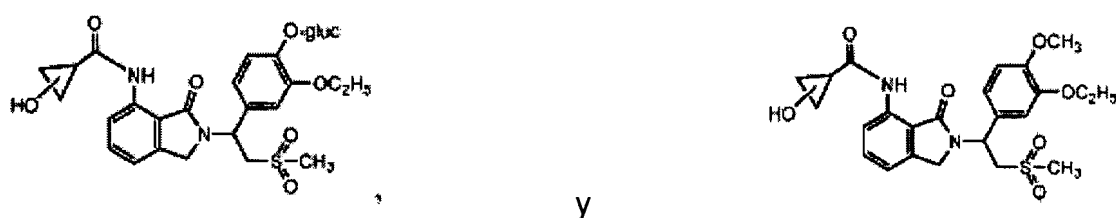
En una modalidad, R^2 y R^3 son ambos hidrógeno. En otra modalidad, en donde R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, R^1 es (ciclopropilo)-C(O).

En otra modalidad, R^1 es (ciclopropilo)-C(O)- y R^2 es metilo. En otra modalidad, en donde R^1 es (ciclopropilo)-C(O)- y R^2 es metilo, R^1 es hidrógeno. En otra modalidad, en donde R^1 es (ciclopropilo)-C(O)- y R^2 es metilo, R^1 es gluc.

En otra modalidad, R^1 es (ciclopropilo)-C(O)-, en donde ciclopropilo es sustituido con un -OH, y R^3 es etilo. En otra modalidad, en donde R^1 es (OH-sustituido ciclopropilo)-C(O)- y R^3 es etilo, R^2 es hidrógeno. En otra modalidad, en donde R^1 es (OH-sustituido ciclopropilo)-C(O)- y R^3 es etilo, R^2 es gluc.

Compuestos específicos incluyen, pero no se limitan a:





Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales preparadas de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, pero sin limitación a, ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, estearico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. En una modalidad, son adecuados los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, el término “solvato” significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. En donde el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o de lo contrario reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proveer el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que comprenden porciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden porciones de $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$ o $-ONO_2$. Típicamente se pueden preparar profármacos usando métodos bien conocidos, tales como aquellos descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed. 1995) y *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York 1985).

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “carbamato biohidrolizable”, “carbonato biohidrolizable”, “ureida

biohidrolizable” y “fosfato biohidrolizable” significan un carbamato, carbonato, ureida y fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir sobre ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de acción o comienzo de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, carbamatos que incluyen alquilamina inferior, etilenodiamina sustituido, aminoácido, hidroxialquilamina, amina heterocíclica y heteroaromática, y porciones de poliéter amina.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, el término “estereoisómero” abarca todos los compuestos enantiomérica/estereoméricamente puros y enantiomérica/estereo-méricamente enriquecidos provistos en la presente.

Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término “estereoméricamente puro” significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto teniendo un centro quiral será sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto teniendo dos centros quirales será sustancialmente libre de otros diaestereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente 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 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, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

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

Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “enantioméricamente puro” significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De manera similar, el término “enantioméricamente enriquecido” significa una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto teniendo un centro quiral.

Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “alquilo” se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificado saturado teniendo un número de átomos de carbono como se especifica en la presente. Los alquilos de cadena recta 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, –*ter*-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, y a menos que se especifique lo contrario, el término “cicloalquilo” significa una especie de alquilo conteniendo de 3 a 15 átomos de carbono, sin alternar o resonar enlaces dobles entre átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos. Ejemplos de cicloalquilos no sustituidos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Un cicloalquilo se puede sustituir con uno o más de los sustitutos.

Como se usa en la presente, el término “arilo” significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 átomos de anillo. Los átomos de 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 porciones carbocíclicas benzo-fusionadas tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Específicamente, el grupo arilo es un anillo monocíclico o anillo bicíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, fenantrenilo y naftilo.

Cabe señalar que si hay una discrepancia entre una estructura ilustrada y un nombre dado a esa estructura, la estructura ilustrada debe tener más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas negras o punteadas, la estructura o porción de la estructura se debe interpretar como abarcando todos los estereoisómeros de la misma.

4.2 MÉTODOS DE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y ADMINISTRACIÓN

En la presente se proveen métodos de tratar, prevenir y/o administrar varias enfermedades o trastornos usando un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidrato) del mismo. Sin quererse limitar por ninguna teoría particular, los compuestos provistos en la presente pueden inhibir actividad enzimática de PDE 4, controlar angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citoquinas incluyendo, pero sin limitación a, TNF- α , INF- α , IP-10, MIG, IL-1 β , IL-12, IL-18, GM-CSF y/o IL-6. Sin quererse limitar por una teoría particular, los compuestos provistos en la presente pueden estimular la producción de ciertas otras citoquinas incluyendo IL-10, y también actuar como inhibidores de activación de célula T, resultando en producción disminuida de citoquinas tales como, pero sin limitación a, IL-2 y/o IFN- γ . Además, los compuestos provistos en la presente pueden inhibir los efectos de células NK. Además, los compuestos provistos en la presente pueden ser inmunomoduladores y/o citotóxicos, y de esta manera, pueden ser útiles como agentes quimioterapéuticos, en particular contra enfermedades tales como, pero sin limitación a, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda y linfoma de célula B grande difusa. Los compuestos provistos en la presente también pueden ser anti-angiogénicos, y de esta manera pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer. Por consiguiente, sin quererse limitar por ninguna teoría particular, algunas o todas de dichas características poseídas por los compuestos provistos en la presente pueden hacerse útiles en tratar, administrar y/o prevenir varias enfermedades o trastornos.

Ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a: trastornos pulmonares incluyendo, pero sin limitación a, asma, COPD, escleroderma y fibrosis pulmonar idiopático; enfermedades de la piel incluyendo, pero sin limitación a, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso discoide, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, dermatitis atómica, sarcoidosis y sarcoidosis cutánea; trastornos relacionados con TNF α incluyendo, pero sin limitación a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, artritis de gota, psoriasis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerante; cáncer; leucemia incluyendo leucemia linfocítica crónica y leucemia linfoblástica aguda; linfoma incluyendo

linfoma de célula B grande difusa; trastornos asociados con angiogénesis tales como cáncer o crecimiento de tumor; dolor incluyendo, pero sin limitación a, Síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"); degeneración macular ("MD") y uveítis y síndromes relacionados con el mismo; trastornos relacionados con asbesto; enfermedades parasíticas; trastornos del sueño disfuncional y relacionados; hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia); y otras varias enfermedades y trastornos.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas modalidades, los términos se refieren a minimizar la extensión o empeoramiento de la enfermedad o trastorno resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad o trastorno. En algunas modalidades, los términos se refieren a la administración de un compuesto provisto en la presente, con o sin otro agente activo adicional, después del comienzo de síntomas de la enfermedad particular.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención del comienzo, recurrencia o extensión de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de la misma. En ciertas modalidades, los términos se refieren al tratamiento con o administración de un compuesto provisto en la presente, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del comienzo de los síntomas, en particular a pacientes en riesgo de enfermedad o trastornos provistos en la presente. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con historial familiar de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas modalidades. Además, los pacientes que tienen una historia de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. En este respecto, el término "prevención" se puede usar de manera intercambiable con el término "tratamiento profiláctico".

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "administrar", "administrando" y "administración" se refieren a prevenir o reducir el progreso, extensión o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de la misma. A menudo, los efectos benéficos que un sujeto deriva de un agente profiláctico y/o terapéutico no resultan en una cura de

la enfermedad o trastorno. En este respecto, el término “administrar” abarca tratar a un paciente que había sufrido de la enfermedad particular en un intento por prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para proveer un beneficio terapéutico en el tratamiento o administración de una enfermedad o trastorno, o retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que provee un beneficio terapéutico en el tratamiento o administración de la enfermedad o trastorno. El término “cantidad terapéuticamente efectiva” puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, 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, y a menos que se especifique lo contrario, una “cantidad profilácticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, lo que provee un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término “cantidad profilácticamente efectiva” puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, el término “administración” abarca provisión de los compuestos provistos en la presente a un paciente ya que existen fuera del cuerpo del paciente. Por lo tanto, el término abarca provisión de un compuesto aislado o purificado a un paciente.

Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. No. 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005, que se incorpora a la presente por referencia. Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión de arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; fibrosis pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar

plexogénica; hipertensión pulmonar de clases funcionales I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada a, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aortica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular de colágeno, enfermedad del corazón congénita, infección con virus de VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedad del corazón congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de pulmón intersticial, respiración trastornada por el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altitud alta, enfermedad de pulmón neonatal, displasia alveolar-capilar, enfermedad de célula falciforme, otro trastorno de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad de tejido conector, lupus incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomas capilar pulmonar.

En una modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar asma. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar COPD. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar fibrosis pulmonar idiopática.

Ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación de E.U.A. No. 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005, que se incorpora a la presente por referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosas y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados con sobrecrecimientos de la epidermis, acné, arrugas y otras enfermedades de la piel.

Como se usa en la presente, el término “queratosis” se refiere a cualquier lesión sobre la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa callosa, incluyendo, pero sin limitación a, queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicularis (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmaris y plantaris), queratosis pilaris y estuco queratosis. El término “queratosis actínica” también se refiere a queratosis senil, queratosis senilis, verruca senilis, plana senilis, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término “queratosis seborreica” también se refiere a verruga seborreica, berruga senil o papiloma de célula basal. Queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: apariencia áspera, escamoso, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, orejas,

cuello, piernas y tórax), excrecencias de queratina referida como cuernos cutáneos, hiper-queratosis, telangiectasias, elastosis, lentigines pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiper-pigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión de célula a célula anormal, infiltrados inflamatorios densos y pequeña prevalencia de carcinomas de célula escamosa.

Ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados con sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero no se limitan a, cualquier condición, enfermedad o trastorno marcado por la presencia de sobrecrecimientos de la epidermis, incluyendo, pero sin limitación a, infecciones asociadas con virus de papiloma, queratosis arsénicas, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugosa (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (harlequin ictiosis), almohadillas para nudillos, melanoacantona cutánea, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de célula escamosa, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome de Nevo epidérmico (ENS), ictiosis vulgaris, molusco contagioso, prurigo nodular y acantosis nigricans (AN).

Otras enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso discoide, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis cutánea. En una modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar lupus eritematoso cutáneo. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar lupus eritematoso discoide. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar dermatomiositis. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar lupus eritematoso sistémico. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar psoriasis. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar sarcoidosis cutánea.

Ejemplos de trastornos relacionados con $\text{TNF}\alpha$ elevado incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en WO 98/03502 y WO 98/54170, ambas de las cuales se incorporan a la presente por referencia en sus totalidades. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de dificultades respiratorias en adulto; enfermedades de reabsorción de hueso tal como artritis; hipercalcemia; reacción de injerto contra

huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento de tumor; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; daño por reperfusión; infarto al miocardio; embolia; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección de VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide, artritis de gota, espondilitis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis psoriática y otras condiciones artríticas, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad debilitadora, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en SIDA; trastornos tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, daño por reperfusión post isquémico, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, fallo al corazón congestivo, enfermedad fibrótica, fiebre, caquexia, rechazo de injerto, condiciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación, y daño alveolar hiperóxico; infecciones virales, tales como aquellas causadas por el virus de herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En una modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar artritis reumatoide. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar artritis psoriática. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar espondilitis anquilosante. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar artritis de gota. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar enfermedad de Crohn. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar colitis ulcerante. En otra modalidad en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar psoriasis.

Ejemplos de condiciones cancerosas y precancerosas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en las patentes de E.U.A. Nos. 6,281,230 y 5,635,517 a Muller y otros, en varias publicaciones de patente de E.U.A. No. a Zeldis, incluyendo las publicaciones nos. 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (Tratamiento de Síndrome Mielodisplástico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Tratamiento de Varios Tipos de Cáncer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Tratamiento de Enfermedades Mieloproliferantes). Ejemplos también incluyen aquellos descritos en WO 2004/103274, publicada el 2 de noviembre de 2004. Todas estas referencias se incorporan a la presente por referencia en sus totalidades.

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

Otros cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metastasis cerebral múltiple, multiformas de glioblastoma, glioblastoma, glioma de tallo cerebral, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplástico, oligodendroglioma anaplástico, tumor neuroendócrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorectal de Dukes C & D, carcinoma colorectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda de carotipo, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma de célula T cutáneo, linfoma de célula B cutáneo, linfoma de célula B grande difuso, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastático (melanoma localizado, incluyendo, pero sin limitación a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de célula Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia ossificans progresiva, cáncer de próstata refractorio de hormona, sarcoma de tejido blando de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma ardiente, mieloma indolente, cáncer de tubo de falopio, cáncer de próstata independiente de andrógeno, cáncer de próstata no metastático de etapa IV dependiente de andrógeno, cáncer de próstata insensible a hormona, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma de tiroide papilar, carcinoma de tiroide folicular, carcinoma de tiroide medular y leiomioma. En una modalidad específica, el cáncer es metastático. En otra modalidad, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

En una modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar varias formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena

aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son recaídas, refractorias o resistentes, como se describe en la publicación de E.U.A. No. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

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 mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recaída, refractoria o resistente a terapia convencional. El término “recaída” se refiere a una situación en donde los pacientes que han tenido una remisión de leucemia después de la terapia tienen un retorno de células de leucemia en la médula ósea y una disminución en glóbulos normales. El término “refractario o resistente” se refiere a una circunstancia en donde los pacientes, incluso después de tratamiento invasivo, tienen células de leucemia residuales en su médula ósea. En una modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar leucemia linfocítica crónica. En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar leucemia linfoblástica aguda.

En otra modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar varios 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 reticuloendoteliales y linfáticos. “NHL” se refiere a proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, incluyendo nodos linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de célula de manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico pobremente diferenciado difuso (PDL), linfoma de célula B grande difuso, linfoma centrocítico, linfoma de célula de corte pequeño difuso (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de los linfomas de célula de manto que se pueden observar bajo el microscopio (linfoma de zona nodular, difusa, blástica y de manto). En una modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar linfoma de célula B grande difuso.

Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroides, enfermedades

neovasculares de retina, cáncer y rubeosis (neovascularización del ángulo). Ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, fallo al corazón, fallo al corazón avanzado, daño renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, enfermedad debilitadora, meningitis, fibrosis inducida con sílice, fibrosis inducida con asbestos, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada con malignidad, embolia, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractoria y síndrome de omisión 5q.

Ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de patente de E.U.A. No. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005, que se incorpora a la presente por referencia. Tipos específicos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y dolor post-operatorio.

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

Ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor simpáticamente mantenido, causalgia, atrofia de Sudeck de hueso, algoneurodistrofia, síndrome de hombro mano, distrofia post-traumática, neuralgia trigeminal, neuralgia post herpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por daño de espina dorsal, dolor post-embolia central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-embolia, neuropatía luetica, y otras condiciones neuropáticas dolorosas tales como aquellas inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade.

Como se usa en la presente, los términos “síndrome de dolor regional complejo”, “CRPS” y “CRPS y síndromes relacionados” significan un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que no es usualmente doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que usualmente sólo es ligeramente doloroso); dolor que es desproporcionado al caso incitante (por ejemplo, años de dolor severo después de un esguince de tobillo); dolor regional que no está limitado a una sola distribución

de nervio periférico; y desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteración en flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios en la piel trófica (anormalidades de crecimiento de cabello y uñas y ulceración cutánea).

Ejemplos de MD y uveitis y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de patente de E.U.A. No. 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004, que se incorpora a la presente por referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD atrófico (seco), MD exudativo (húmedo), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroide (CNVM), desprendimiento de epitelio de pigmento retinal (PED), y atrofia de epitelio de pigmento retinal (RPE). En una modalidad, en la presente se proveen métodos de tratar, prevenir o administrar uveitis.

Ejemplos de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. no. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005, que se incorpora a la presente por referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, efusión pleural maligna, difusión exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, espesamiento pleural difuso, atelectasis redondeada, masas fibróticas y cáncer de pulmón.

Ejemplos de enfermedades parásitas incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. no. 2006/0154880, publicada el 13 de julio de 2006, que se incorpora a la presente por referencia. Las enfermedades parásitas incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero sin limitación a, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovari*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. brazilensis*, *T. Gondii*, *B. Microti*, *B. Divergens*, *B. Coli*, *C. Parvum*, *C. Cayetanensis*, *E. Histolytica*, *I. Belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, y *O. Volvulus*. Otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero sin limitación a, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.* y *Theileria ssp.*, también son abarcados. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, ancilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfático, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas animales.

Ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. no. 2006/0188475, publicada el 24 de agosto de 2006. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpo con Igs normal o elevado, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, inmuno-deficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, omisiones de cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmuno-deficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia de subclase de IgG selectiva, hipogamaglobulinemia transitoria de infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agamaglobulinemia ligado a X, inmunodeficiencia combinada severa ligada a X.

Ejemplos de trastornos del CNS incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. no. 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005, que se incorpora a la presente por referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos tales como síndrome de Tourette, delirio, o trastornos en conciencia que ocurren sobre un periodo de tiempo corto, y trastorno amnésico, o daños a la memoria discretos que ocurren en ausencia de otros daños al sistema nervioso central.

Ejemplos de daños al CNS y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. no. 2006/0122228, publicada el 8 de junio de 2006, que se incorpora a la presente por referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, daño al CNS y síndromes relacionados, incluyen, pero no se limitan a, daño cerebral primario, daño cerebral secundario, daño cerebral traumático, daño cerebral focal, daño axonal difuso, daño a la cabeza, concusión, síndrome post-concusión, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmica, epilepsia post-traumática, estado vegetativo crónico, SCI completo, SCI incompleto, SCI agudo, SCI sub-agudo, SCI crónico, síndrome de espina central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome de espina anterior, síndrome de cono medular, síndrome de cauda equina, choque neurogénico, choque espinal, nivel alterado de conciencia, dolor de cabeza, náusea, emesis, pérdida de memoria, mareo, diplopia, visión borrosa, labilidad emocional, trastornos del sueño, irritabilidad, inhabilidad de concentrar, nerviosismo, daño de comportamiento, déficit cognitivo y ataque.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Ejemplos específicos

incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de dificultades respiratorias en adulto, enfermedades de absorción de hueso, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, daño por reperfusión post-isquémico, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo al injerto, enfermedad auto-inmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante, enfermedad del intestino inflamatorio, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma o daño alveolar hiperóxico.

Ejemplos de aterosclerosis y condiciones relacionadas incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. no. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002, que se incorpora a la presente por referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de condiciones que involucran aterosclerosis, incluyendo restenosis después de intervención vascular tal como angioplastia, colocación de un stent, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular son contempladas en la presente, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tal como, pero sin limitación a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea de carótide (PTA), injerto de by-pass coronario, angioplastia con implantación de stent, intervención transluminal percutánea periférica de la iliaca, arterias femorales o poplíteas, e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados. La siguiente gráfica provee una lista de las arterias principales sistémicas que puedan necesitar tratamiento, todas de las cuales se contemplan en la presente:

Arteria	Áreas del cuerpo suministradas
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Brazo
Brachiocefálico	Cabeza, cuello y brazo
Celiaco	Se divide en arterias gástrica, esplénica y hepática izquierdas
Carótide común	Cuello
Iliaca común	Se divide en arterias ilíacas externas e internas
Coronaria	Corazón

Femoral profundo	Muslo
Digital	Dedos
Dorsalis pedis	Pie
Carótide externa	Cuello y regiones de cabeza externas
Ilíaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendiente, recto y pared pélvica
Carótide interna	Cuello y regiones de cabeza internas
Ilíaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, músculos de glúteos, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra media	Sacro
Ovario	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peroneal	Pantorrilla
Poplíteo	Rodilla
Tibia posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Ulnar	Antebrazo

Ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. no. 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005, que se incorpora a la presente por referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquido, apnea de sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de las piernas inquietas, pesadillas, sonambulismo y sueño disfuncional asociado con condiciones neurológicas o inflamatorias

crónicas. Las condiciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a, síndrome de dolor regional complejo, dolor de parte baja de la espalda crónico, dolor de musculoesqueleto, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónico, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neuro-degenerativos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, bradiquinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; gota parkinsoniana; congelamiento de movimiento; depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad de postura; trastornos hipoquinéticos; trastornos de sinucleína; atrofas de sistema múltiple; degeneración estriatonigral; atrofia olivoponto-cerebelar; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de neurona motora con aspectos parkinsonianos; demencia de cuerpo de Lewy; trastornos de patología de Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; daño cognoscitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelar SCA-3; parkinsonismo de distonia ligado a X; enfermedad de prion; trastornos hiperquinéticos; corea; balismo; temblores de distonia; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); trauma al CNS y mioclono.

Ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. no. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005, que se incorpora a la presente por referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia de célula falciforme, y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de células CD34+.

En otras modalidades, también se abarca el uso de compuestos provistos en la presente en varias aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacuna, en particular adyuvantes de vacuna anti-cáncer, como se describe en publicación de E.U.A. no. 2007/0048327, publicada el 1 de marzo de 2007, que se incorpora a la presente por referencia. Estas modalidades también se refieren a los usos de compuestos provistos en la presente en combinación con vacunas para tratar o prevenir cáncer o enfermedades infecciosas, y otros varios usos de compuestos inmunomoduladores tal como reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

Dosis de un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, varían dependiendo de factores tales como: indicación específica a ser tratada, prevenida o administrada; edad y condición de un paciente; y cantidad de segundo agente activo usado, si acaso. En general, un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en una cantidad de alrededor de 0.1 mg a aproximadamente 500 mg por día, y se puede ajustar en un modo convencional (por ejemplo, la misma cantidad administrada cada día del periodo de tratamiento, prevención o administración), en ciclos (por ejemplo, una semana si, una semana no), o en una cantidad que aumenta o disminuye sobre el curso de tratamiento, prevención o administración. En otras modalidades, la dosis puede ser de alrededor de 1 mg a aproximadamente 300 mg, de alrededor de 0.1 mg a aproximadamente 150 mg, de alrededor de 1 mg a aproximadamente 200 mg, de alrededor de 10 mg a aproximadamente 100 mg, de alrededor de 0.1 mg a aproximadamente 50 mg, de alrededor de 1 mg a aproximadamente 50 mg, de alrededor de 10 mg a aproximadamente 50 mg, de alrededor de 20 mg a aproximadamente 30 mg, de alrededor de 1 mg a aproximadamente 30 mg, o de alrededor de 1 mg a aproximadamente 20 mg.

4.3 SEGUNDOS AGENTES ACTIVOS

Un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en métodos y composiciones provistos en la presente. Ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de enfermedades o trastornos de tipo particular, y condiciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, puede funcionar también para aliviar efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

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

Ejemplos de agentes activos de molécula grande incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tal como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tales como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteína-90 de choque térmico (tal como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de quinasa receptores de factor de crecimiento 1 de tipo insulina; inhibidores de quinasa receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (tal como, por ejemplo, PTK 787); inhibidores receptores de factor de crecimiento de insulina; inhibidores de aciltransferasa de ácido lisofosfatídico; inhibidores de quinasa I κ B; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tales como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (tales como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos de 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, wortmanina); inhibidores de C-Met (tal como, por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tal como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF- α . Ejemplos de agentes activos de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-cáncer y antibióticos (por ejemplo, claritromicina). Los segundos compuestos activos específicos que se pueden combinar con compuestos provistos en la presente varían dependiendo de la indicación específica a ser tratada, prevenida o administrada.

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores de canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de lípido, inhibidores de tromboxano, esteroides y otros terapéuticos conocidos por reducir presión arterial pulmonar. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxin-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina I₂ (PGI₁), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat

(Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxin, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra®).

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, ácidos α -hidroxi, antibióticos, colágeno, toxina de botulino, interferón, esteroides y agentes inmunomoduladores. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracil, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina de botulino, interferón, corticoesteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno de placenta humana, colágeno de placenta de animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

En otras modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporin; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicin; aclarubicin; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesin; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; broprimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatina; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucil; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina de fosfato sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; iproplatina; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina;

meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; sparfosato sódico; sparsomicina; clorhidrato de spirogermanio; spiromustina; spiroplatina; streptonigrina; streptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracil; uredepa; vaporeótido; verteporfin; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina y clorhidrato de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorzalizante; anti-andrógeno, carcinoma prostático; anti-estrógeno; anti-neoplastón; oligonucleótidos anti-sentido; glicinato de afidicolina; moduladores genéticos de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; desaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de vacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; binafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorlins; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina

B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidin 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacin A; ciclopentatraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximib; decitabina; deshidrodidemnin B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnin B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidro-taxol, 9-; dioxamicina; spiromustina de difenilo; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluoro-daunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfan; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor receptor de factor de crecimiento 1 de tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarin-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa interferón de leucocito; leuprolida+ estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; texafirina de letucio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblasto de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotrofina coriónica humana; lípido A de monofosforilo + sk de pared celular de micobacteria; mopidamol; agente anti-cáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim;

nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondasetrón; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor activador de plasminogen; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; bi-acridona de propilo; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune a base de proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalga; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de nucleósido fosforilasa de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemo-globina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de proteína transferasa de ras farnesilo; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rhizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; Sdi 1 mimético; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de transducción de señal; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermin; ácido sparfósico; spicamicina D; spiromustina; splenopentina; spongistatina 1; scualamina; stipiamida; inhibidores de stromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; talimustina; metiyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfin; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimética de trombopoyetina; timalfasina; agonista receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimuladora de tiroide; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado de seno urogenital; antagonistas receptores de uroquinasa; vaporeótida;

variolin B; velaresol; veramina; verdins; verteporfin; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

En algunas modalidades, los agentes activos incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en múltiples células de mieloma (tal como, por ejemplo, TRAIL), statinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalan, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecan, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracil, leucovorina, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, INTRON-A de PEG), capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biacin, busulfan, prednisona, bifosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de sodio de estramustina (Encyt®), sulindac, etopósido y varios agentes citotóxicos y/o citostáticos.

En algunas modalidades, ejemplos de segundos agentes específicos de conformidad con las indicaciones a ser tratados, prevenidos o administrados se pueden encontrar en las siguientes referencias, todas de las cuales se incorporan a la presente por referencia en sus totalidades: patentes de E.U.A. Nos. 6,281,230 y 5,635,517; publicaciones de E.U.A. Nos. 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0188475, 2006/0122228 y 2005/0143344.

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensos, ansiolíticos, bloqueadores de canal de calcio, relajadores musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, anti-inflamatorios, inhibidores cox-2, agentes inmuno-moduladores, agonistas o antagonistas receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticoesteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, NSAIDs y otros terapéuticos encontrados, por ejemplo, en *Physician's Desk Reference* 2003. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, ibuprofeno, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona,

griseofulvina, pentonio, alendronato, difenihdramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, 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®), bupropion (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio o un compuesto anti-angiogénesis, o una combinación de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2 α , pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, metoxafin, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16, 17-1-metiletilidinabi(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (ver patente de E.U.A. No. 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrolidas, metronidazol (patentes de E.U.A. Nos. 6,218,369 y 6,015,803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biocanina A, formononetina (patente de E.U.A. No. 6,001,368), acetomida de triamcinolona, dexametasona (patente de E.U.A. No 5,770,589), talidomida, glutatona (patente de E.U.A. No. 5,632,984), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF), factor de crecimiento b en transformación (TGF-b), factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), factor activador de plasminogen tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyeteck Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas en la presente se incorporan a la presente por referencia en sus totalidades.

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecan, metotrexato, taxotere, irinotecan, capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol,

pacitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfan, prednisona, bifosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanil, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos antimonio pentavalentes (por ejemplo, stiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorina, corticoesteroides, sulfonamida, spiramicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxazol.

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero sin limitación a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, streptomina, kanamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero sin limitación a, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos tales como, pero sin limitación a, levamisol e isoprinosina; biológicos tales como, pero sin limitación a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero sin limitación a, timico; y otros agentes inmunológicos tales como, pero sin limitación a, estimuladores de célula B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citoquinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- α), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos de CpG no metilados, y vacunas (por ejemplo, vacunas de péptido virales y de tumor).

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: opioides; un agonista o antagonista de dopamina, tales como, pero sin limitación a, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinirol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero sin limitación a, iproniazid, clorgilina, fenelzina e isocarboxazid; un inhibidor de COMT, tal como, pero sin limitación a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinaesterasa, tal como, pero sin limitación a, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro

de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, monoxim de diacetilo, endrofonio, piridostigmina y demecario; un agente anti-inflamatorio tal como, pero sin limitación a, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, globulina inmune de Rho-D, mofetil de micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimo, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, amprioxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico dorado, auranofin, metotrexato, colquicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético tal como, pero sin limitación a, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, scopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron y una mezcla de los mismos.

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes anti-plaqueta, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con daño al CNS y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero sin limitación a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente anti-inflamatorio que incluye, pero no se limita a, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, globulina inmune de Rho-D, mofetil de micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimo, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido

acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato de sodio de oro, auranofin, metotrexato, colquicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP incluyendo, pero sin limitación a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero sin limitación a, manitol, furosemida, glicerol y urea.

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo, un agente anti-epiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiaritmico, un agente bloqueador de canal de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un segundo compuesto inmuno-modulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales usados en terapia para dormir. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontin, oxicontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzo-tropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinirol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazid, tolcapona, entacapona, salicilato de fisotigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, monoxim de diacetilo, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenac sódico, diclofenac potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, globulina inmune de Rho-D, mofetil de micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimo, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclo-fenamato

sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofin, metotrexato, colquicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros gluco-corticoides, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetón, hidroxizina, monoetanolamina de acetilleucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, scopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietil-perazina, tioproperazina, tropisetón y una mezcla de los mismos.

En algunas modalidades, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tal como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") y canarypox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tal como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, inteferón alfa-n3, inteferón beta-I a, e interferón gamma-I b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; hidroxí urea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; ver patente de E.U.A. No. 5,800,819); antagonistas de canal de Gardos tal como clotrimazol y derivados de triarilo metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de sanre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

La administración de un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y los segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir de manera simultánea o en secuencia por las mismas o diferentes rutas de administración. Lo adecuado de una ruta de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí (por ejemplo, si se puede administrar oralmente sin descomponer antes de entrar al torrente sanguíneo) y la enfermedad siendo tratada. Una de las administraciones para compuestos provistos en la presente es oral. Las rutas de administración para los segundos agentes activos o ingredientes son conocidos a aquellos expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, *Physician's Desk Reference* (60ª ed., 2006).

En una modalidad, el segundo agente activo se administra intravenosa o subcutáneamente y una vez o dos veces al día en una cantidad de alrededor de 1 a aproximadamente 1000 mg, de alrededor de 5 a aproximadamente 500 mg, de alrededor de 10 a aproximadamente 350 mg, o de alrededor de 50 a

aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de enfermedad siendo tratado o administrado, la severidad y etapa de enfermedad, y la cantidad(es) de los compuestos provistos en la presente y cualquier agente activo adicional concurrentemente administrado al paciente.

Como se discute en la presente, también se abarca un método de reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con terapia convencional incluyendo, pero sin limitación a, cirugía, quimioterapia, terapia con radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos provistos en la presente y otros ingredientes activos se pueden administrar a un paciente antes de, durante o después de la ocurrencia del efecto adverso asociado con terapia convencional.

4.4 TERAPIA DE CICLIZACIÓN

En ciertas modalidades, los agentes profilácticos o terapéuticos provistos en la presente son cíclicamente administrados a un paciente. La terapia de ciclización involucra la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguido por un reposo (es decir, discontinuación de la administración) por un periodo de tiempo, y repitiendo esta administración de secuencia. La terapia de ciclización puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos laterales de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

Por consiguiente, en una modalidad, un compuesto provisto en la presente se administra diario en una sola dosis o dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un periodo de reposo de aproximadamente una semana o dos semanas. La terapia de ciclización permite además aumentar la frecuencia, número y longitud de ciclos de dosificación. De esta manera, otra modalidad abarca la administración de un compuesto provisto en la presente para más ciclos que son típicos cuando se administra solo. Todavía en otra modalidad, un compuesto provisto en la presente se administra para un número mayor de ciclos que típicamente causarían toxicidad limitante de dosis en un paciente al que un segundo agente activo no está también siendo administrado.

En una modalidad, un compuesto provisto en la presente se administra diario y continuamente por tres o cuatro semanas a una dosis de alrededor de 0.1 mg a aproximadamente 500 mg por día, seguido por un reposo de una o dos

semanas. En otras modalidades, la dosis puede ser de alrededor de 1 mg a aproximadamente 300 mg, de alrededor de 0.1 mg a aproximadamente 150 mg, de alrededor de 1 mg a aproximadamente 200 mg, de alrededor de 10 mg a aproximadamente 100 mg, de alrededor de 0.1 mg a aproximadamente 50 mg, de alrededor de 1 mg a aproximadamente 50 mg, de alrededor de 10 mg a aproximadamente 50 mg, de alrededor de 20 mg a aproximadamente 30 mg, de alrededor de 1 mg a aproximadamente 20 mg, seguido por un reposo.

En una modalidad, un compuesto provisto en la presente y un segundo ingrediente activo se administran oralmente, con administración del compuesto provisto en la presente ocurriendo 30 a 60 minutos antes del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra modalidad, la combinación de un compuesto provisto en la presente y un segundo ingrediente activo se administra por infusión intravenosa sobre 90 minutos cada ciclo.

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

4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Se pueden usar composiciones farmacéuticas en la preparación de formas de dosificación unitaria individual, única. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación provistas en la presente comprenden un compuesto provisto en la presente, o una sal, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender además uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación provistas en la presente también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Ejemplos de segundos ingredientes activos opcionales, o adicionales, se describen en la sección 4.3 anterior.

Las formas de dosificación unitaria única provistas en la presente son adecuadas para administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección de bola, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas para ojos u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente.

Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: tabletas; capletas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina blandas; píldoras; troches; pastillas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, aspersores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite-en-agua, o emulsiones líquidas de agua-en-aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; gotas para ojos u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proveer formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación típicamente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades más grandes de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras maneras en donde se usan formas de dosificación específicas variarán entre sí, serán prontamente evidentes a aquellos expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación comprende uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos a aquellos expertos en la técnica de farmacia, y ejemplos no limitantes de excipientes adecuados se proveen en la presente. Si un excipiente particular es adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitación a, la manera en la que la forma de dosificación será administrada a un paciente. Por ejemplo, formas de dosificación oral tales como tabletas pueden contener excipientes no adecuados para usarse en formas de dosificación parenteral. Lo adecuado de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos

puede ser acelerada por algunos excipientes tal como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. Por consiguiente, se proveen composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen pocos, si acaso algunos, mono- o di-sacáridos diferentes de lactosa. Como se usa en la presente, el término “libre de lactosa” significa que la cantidad de lactosa presente, si acaso, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones libres de lactosa pueden comprender excipientes que son bien conocidas en la técnica y se enlistan, por ejemplo, en la *U.S. Pharmacopeia* (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, las formas de dosificación libres de lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado, y estearato de magnesio.

También se proveen composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) se acepta ampliamente en la técnica farmacéutica como un medio de simular almacenamiento a largo plazo a fin de determinar características tales como vida al almacenamiento o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. Ver, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. De esta manera, el efecto de agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que la humedad es comúnmente encontrada durante la fabricación, manejo, empaque, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

Se pueden preparar composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación usando ingredientes que contienen baja humedad anhidra y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y por lo menos un ingrediente activo que comprenden una amina primaria y secundaria son preferiblemente anhidras si se espera contacto sustancial con humedad durante la fabricación, empaque y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de modo que se mantiene su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras, en una modalidad, son empacadas usando materiales conocidos para prevenir exposición a agua de modo que se pueden incluir en equipos formularios adecuados. Ejemplos de empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, hojas herméticamente selladas, plásticos, contenedores de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), empaques de ampolla y empaques de tira.

También se proveen composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad por la cual un ingrediente activo se descompondrá. Dichos compuestos, que son referidos en la presente como “estabilizadores”, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de sal.

Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitación a, la ruta por la cual se va a administrar a pacientes. En una modalidad, las formas de dosificación comprenden un compuesto provisto en la presente en una cantidad de alrededor de 0.10 a aproximadamente 500 mg. En otras modalidades, las formas de dosificación comprenden un compuesto provisto en la presente en una cantidad de alrededor de 0.1, 1, 2, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ó 500 mg.

En otras modalidades, las formas de dosificación comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 100 mg, de alrededor de 5 a aproximadamente 500 mg, de alrededor de 10 a aproximadamente 350 mg, o de alrededor de 50 a aproximadamente 200 mg. Desde luego, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, las enfermedades o trastornos siendo tratados o administrados, y la cantidad(es) de un compuesto provisto en la presente, y cualquier agente activo adicional opcional concurrentemente administrado al paciente.

4.5.1 Formas de Dosificación Oral

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración oral se pueden proveer como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitación a, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), capletas, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes con sabor). Dichas formas de dosificación contienen

cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar por métodos de farmacia bien conocidos a aquellos expertos en la técnica. Ver, por lo general, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación oral provistas en la presente son preparadas al combinar los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de conformidad con técnicas de formación de compuesto farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden adoptar una variedad amplia de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para usarse en formas de dosificación líquida oral o aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para usarse en formas de dosificación oral sólida (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas y capletas) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa micro-cristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes.

En una modalidad, las formas de dosificación oral son tabletas o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otra modalidad, las tabletas se pueden cubrir por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas formas de dosificación se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación son preparadas al mezclar uniforme e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después configurando el producto en la presentación deseada de ser necesario.

Por ejemplo, una tableta se puede preparar por compresión o moldeo. Se pueden preparar tabletas comprimidas al comprimir en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mixtos con un excipiente. Se pueden hacer tabletas moldeadas al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación oral provistas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de papa, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros

alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio), polivinilpirrolidona, celulosa de metilo, almidón pre-gelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, (por ejemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

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

Ejemplos de rellenos adecuados para usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación provistas en la presente incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolina, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o relleno en composiciones farmacéuticas, en una modalidad, está presente en de alrededor de 50 a aproximadamente 99% en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Se pueden usar desintegrantes en las composiciones para proveer tabletas que se desintegran cuando se exponen a un medio ambiente acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante se pueden desintegrar en almacenamiento, mientras que aquellas que contienen muy poco no se desintegran a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. De esta manera, una cantidad suficiente de desintegrante que es demasiado o muy poco para alterar de manera dañina la liberación de los ingredientes activos se puede usar para formar formas de dosificación oral sólida. La cantidad de desintegrante usado varía con base en el tipo de formulación, y es prontamente discernible a aquellos expertos en la técnica. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas comprenden de alrededor de 0.5 a aproximadamente 15% en peso de desintegrante, o de alrededor de 1 a aproximadamente 5% en peso de desintegrante.

Los desintegrantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico,

carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón de papa o tapioca, otros almidones, almidón pre-gelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilen glicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de olivo, aceite de maíz y aceite de soya), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co., de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (fabricado por Degussa Co. De Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. De Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se pueden usar en una cantidad de menos de aproximadamente 1% en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en donde se incorporan.

En una modalidad, una forma de dosificación oral sólida comprende un compuesto provisto en la presente, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidro coloide y gelatina.

4.5.2 Formas de dosificación de liberación controlada

Los ingredientes activos provistos en la presente se pueden administrar por medio de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos a aquellos expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes de E.U.A. Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123 y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556 y 5,733,566, cada una de las cuales se incorpora a la presente por referencia. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proveer liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proveer el perfil de liberación deseado en proporciones que varían. Las

formulaciones adecuadas de liberación controlada conocidas a aquellos expertos en la técnica, incluyendo aquellas descritas en la presente, se pueden seleccionar prontamente para usarse con los agentes activos provistos en la presente. En una modalidad, en la presente se proveen formas de dosificación unitaria única adecuadas para administración oral tales como, pero sin limitación a, tabletas, cápsulas, gelcaps y capletas que se adaptan para liberación controlada.

En una modalidad, productos farmacéuticos de liberación controlada mejoran la terapia de fármaco sobre aquella lograda por sus contrapartes no controladas. En otra modalidad, el uso de una preparación de liberación controlada en tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia de fármaco siendo empleada para curar o controlar la condición en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de formulaciones de liberación controlada incluyen actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida y conformidad de paciente aumentada. Además, se pueden usar formulaciones de liberación controlada para afectar el tiempo del comienzo de acción u otras características, tales como niveles de sangre del fármaco, y así puede afectar la ocurrencia de efectos laterales (por ejemplo, adversos).

En otra modalidad, las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar al inicio una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce puntualmente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y gradual y continuumante libera otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico sobre un periodo de tiempo extendido. En una modalidad, a fin de mantener un nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco puede ser liberado desde la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco siendo metabolizado y excretado desde el cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular por varias condiciones incluyendo, pero sin limitación a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

4.5.3 Formas de Dosificación Parenteral

Se pueden administrar formas de dosificación parenteral a pacientes por varias rutas incluyendo, pero sin limitación a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bola), intramuscular e intraarterial. En algunas modalidades, la administración de una forma de dosificación parenteral evita las defensas naturales de los pacientes contra contaminantes, y de esta manera, en estas

modalidades, las formas de dosificación parenteral son estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proveer formas de dosificación parenteral son bien conocidos a aquellos expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitación a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilén-glicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, ciclodextrina y sus derivados se pueden usar para aumentar la solubilidad de un compuesto provisto en la presente. Ver, por ejemplo, patente de E.U.A. No. 5,134,127, que se incorpora a la presente por referencia.

4.5.4 Formas de Dosificación Tópica y Mucosa

Las formas de dosificación tópica y mucosa provistas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aspersores, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas para ojos u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas a un experto en la técnica. Ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16^a y 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); y *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4^a ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proveer formas de dosificación tópica y

mucosa abarcadas en la presente son bien conocidos a aquellos experto en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular al cual se aplicará una composición farmacéutica dada o forma de dosificación. En una modalidad, 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 no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También se pueden agregar humectantes a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Ejemplos de ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también se puede ajustar para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. También, la polaridad de un portador de solvente, su resistencia iónica, o tonicidad se puede ajustar para mejorar la administración. Los compuestos tales como estearatos también se pueden agregar a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos para así mejorar la administración. En otras modalidades, los estearatos pueden servir como un vehículo de lípido para la formulación, como un agente emulsor o agente tensioactivo, o como un agente potenciador de administración o potenciador de penetración. En otras modalidades, sales, solvatos, profármacos, clatratos o estereoisómeros de los ingredientes activos se pueden usar para ajustar las propiedades de la composición resultante.

4.6 EQUIPOS

En una modalidad, los ingredientes activos provistos en la presente no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma ruta de administración. En otra modalidad, en la presente se proveen equipos que pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos.

En una modalidad, un equipo comprende una forma de dosificación de un compuesto provisto en la presente. Los equipos además pueden comprender ingredientes activos adicionales tales como oblimersen (Genasense®), melfalán, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecan, dacarbazina, irinotecan, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretinoína, ácido 13 cis-retinoico, o un mutante o derivado

farmacológicamente activo del mismo, o una combinación de los mismos. Ejemplos de los ingredientes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la presente (ver, por ejemplo, sección 4.3).

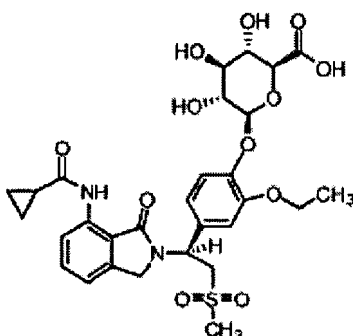
En otras modalidades, los equipos pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los equipos 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 provee un ingrediente activo en una forma sólida que se debe reconstituir para administración parenteral, el equipo puede comprender un contenedor sellado de un vehículo adecuado en donde el ingrediente activo se puede disolver para formar una solución estéril libre de partícula que sea adecuado para administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitación a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

5. EJEMPLOS

Ciertas modalidades de la invención son ilustradas por los siguientes ejemplos no limitantes.

5.1 ÁCIDO (2S,3S,4S,5R,6R)-6-(2-(2-((S)-1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-(METILSULFONIL)ETIL)-1,3-DIOXO-ISOINDOLIN-4-IL-AMINO)-2-OXOETOXI)-3,4,5-TRIHIDROXI-TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-CARBOXÍLICO



Paso 1: Una mezcla de reacción de (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisoindolin-4-il)ciclopropano-carboxamida (0.38 g, 0.83 mmol) y éster bencílico de ácido 3,4,5-triacetoxi-6-(2,2,2-tricloro-acetimidooxi)-tetrahidro-piran-2-carboxílico (0.46 g, 0.83 mmol) en diclorometano (40 mL) se enfrió a -15°C a -20°C , tratado con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.10 mL, 0.83 mmol), y agitado durante 2 horas a -15°C a -20°C . Después de 2 horas, la mezcla de reacción entonces se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 vol) después lavada con NaHCO_3 acuoso (5 vol), 2% de NaCl (5 vol), se secó (MgSO_4) y se concentró. La mezcla cruda fue eluida a través de una columna de ISCO de 120 g, 5% a 20% de EtOAc/ CH_2Cl_2 . Después de la concentración de las fracciones, el producto se secó al vacío durante 12 horas, lo que dio triacetato de (2S,3S,4S,5R,6S)-2-(benciloxicarbonil)-6-(4-((S)-1-(7-(ciclopropano-carboxamido)-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(metilsulfonil)etil)-2-etoxi-fenoxi)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triilo (250 mg, 56% rendimiento) como un sólido amarillo claro: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 10.4 (s, 1H), 8.26-8.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.20-7.18 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.13-7.12 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.09-7.07 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.95-6.92 (dd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.9-5.88 (dd, $J = 4, 10$ Hz, 1H), 5.44-5.37 (traslapando d y t, $J_d = 8$ Hz, $J_t = 10$ Hz, 2H), 5.17-5.03 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.21-4.15 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.81-1.76 (m, 4H), 1.32-1.27 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0.89-0.86 (d, $J = 6$ Hz, 4H). HPLC: Waters Nova-Pak C18 columna, 150 x 3.9 mm, 4 μm ; Gradiente $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4$ ac 10/90 a 90/10 en 20 minutos, 1.0 mL/min, t_R 14.022 min, 98.5 AP a 240 nm.

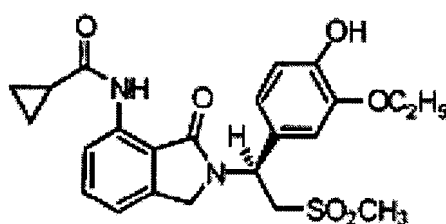
Paso 2: Una suspensión de ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-triacetoxi-6-(4-((S)-1-(7-(ciclopropanocarboxamido)-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(metilsulfonil)etil)-2-etoxifenoxi)tetrahydro-2H-piran-2-carboxílico (1.4 g, 1.84 mmol) y Na_2CO_3 (0.59 g, 5.52 mmol) en MeOH (40 mL) se calentó a 30°C durante 8 horas, seguido por

temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C-5°C después se acidificó con AcOH (0.53 mL). Después de calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo crudo se eluyó a través de una PrepSep 10g C18 columna con 10 a 25% CH₃CN/H₂O. La liofilización de las fracciones dio ácido (2S,3S,4S,5R,6R)-6-(2-(2-((S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-ilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico (920 mg, 78%) como un sólido amarillo claro: ¹H-NMR (MeOH-*d*₆): 8.29-8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.43 (t, J = 7.0 Hz, 1Hv), 7.27-7.25 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.15-7.09 (m, 2 Hz), 7.04-7.01 (dd, J = 1,8 Hz, 1H), 5.9-5.85 (dd, J = 4, 10 Hz, 1H), 5.44-5.37 (traslapando d y t, J_d = 8 Hz, J_t = 10 Hz, 2H), 5.13-5.04 (m, 2H), 4.69-4.63 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.51-4.48 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.21-4.15 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.35-1.30 (t, J = 6 Hz, 3H), 0.89-0.86 (d, J = 6 Hz, 4H). HPLC: Waters Nova-Pak C18 columna, 150 x 3.9 mm, 4 μm; Gradiente CH₃CN/0.1% H₃PO₄ ac 10/90 a 90/10 en 20 minutos, 1.0 mL/min, t_R 10.951 min, 96.2 AP a 240 nm.

Paso 3: Una suspensión de ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-tri-acetoxi-6-(4-((S)-1-(7-(ciclopropanocarboxamido)-1-oxoisindolin-2-il)-2-(metilsulfonil)etil)-2-etoxifenoxi)tetrahydro-2H-2-carboxílico (1.4 g, 1.84 mmol) y Na₂CO₃ (0.59 g, 5.52 mmol) en MeOH (40 mL) se calentó a 30°C durante 8 horas, seguido por temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C-5°C, después acidificó con AcOH (0.53 mL). Después de calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo crudo fue eluido a través de una PrepSep 10g C18 columna con 10 a 25% CH₃CN/H₂O. La liofilización de las fracciones dio lo que dio ácido (2S,3S,4S,5R,6R)-6-(2-(2-((S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-ilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico (920 mg, 78%) como un sólido amarillo claro: ¹H-NMR (MeOH-*d*₆): 8.29-8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.43 (t, J = 7.0 Hz, 1Hv), 7.27-7.25 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.15-7.09 (m, 2 Hz), 7.04-7.01 (dd, J = 2, 9 Hz, 1H), 6.06-6.01 (dd, J = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 4.95-4.93 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.87 (bs, protones intercambiables, 5H), 4.64'4.58 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.96-3.90 (dd, J = 4, 14 Hz, 1H), 3.77-3.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.42-1.38 (t, J = 14 Hz, 3H), 1.05-0.92 (m, 4H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): 171.8, 171.7, 168.1, 148.3, 146.9, 142.2, 136.9, 132.9, 131.3, 119.9,

117.5, 116.8, 116.7, 116.2, 113.7, 100.1, 76.7, 73.9, 71.8, 64.5, 53.7, 48.8, 46.2, 40.9, 15.7, 15.4, 7.8. HPLC: Waters Nova-Pak C18 column, 150 x 3.9 mm, 4 μ m; Gradiente CH₃CN/0.1% H₃PO₄ ac 10/90 a 90/10 en 20 minutos, 1.0 mL/min, t_R 6.952 min, 99.03 AP a 240 nm. Calculado para C₂₉H₃₄N₂O₁₂S 1.9[H₂O]: %C(52.07); %H(5.70); %N(4.19); Encontrado: %C(51.78); %H(5.30); %N(4.01).

**5.2(S)-N-(2-(1-(3-ETOXI-4-HIDROXIFENIL)-2-(METIL-SULFONIL)ETIL)-3-
OXOISOINDOLIN-4-IL)CICLOPROPANO-CARBOXAMIDA**

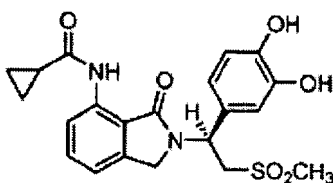


Paso 1: Una mezcla de (S)-7-amino-2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)isoindolin-1-ona (10 g, 24.7 mmol) y TMSI puro (50 g, 250 mmol) se calentó a 80°C durante 1.5 a 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C-5°C y extinguió con 5% sulfito de sodio acuoso. Se agregó cloruro de metileno (CH₂Cl₂), y la suspensión se agitó vigorosamente hasta que todos los sólidos se disolvieron. La capa de CH₂Cl₂ se separó y lavó con agua y salmuera, después se concentró a una espuma (9.6 g > 99% rendimiento). El material crudo fue purificado por cromatografía de columna (MeOH 0-5% CH₂Cl₂ en 60 minutos). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar (S)-7-amino-2-(1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-2-(metilsulfonil)-etil)isoindolin-1-ona como un sólido amarillo (6 g, 62% rendimiento). UPLC: UPLC de Acquity BEH C8, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 99:1 a 15:85 sobre 2 minutos de gradiente, 0.1% ac. TFA/MeCN, 0.8 mL/min, 35°C: t_R 0.86 minuto.

Paso 2: A una mezclas de (S)-7-amino-2-(1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-(metilsulfonil)etil)isoindolin-1-ona (5.86 g, 15.0 mmol) en THF (60 mL) se agregó cloruro de ciclopropanocarbonilo (1.5 mL, 16.1 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora después se enfrió a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado y el residuo crudo purificado usando cromatografía de columna (MeOH/CH₂Cl₂; 0-5% en 60 minutos) para dar 4.7 g de crudo, 68% rendimiento. Después se llevó a cabo más purificación por prep-HPLC para dar (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoiso-indolin-4-

il)ciclopropanocarboxamida como un sólido blanco (1.38 g, 20% rendimiento). HPLC: HPLC: Hypersil DBS C8 column, 250 x 4.6 mm, 5 μ m; 99/1 a 85/15 en 15 minutos Gradiente CH₃CN/10 mM ac. KH₂PO₄, 1.0 mL/min, 35°C, tiempo de recorrido 20 minutos: t_R 12.45 minutos. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 10.51 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.22-8.25 (1H, d), 7.47-7.53 (1H, t), 7.18-7.20 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.78-6.86 (2H, m), 5.82-5.87 (1H, m), 4.61-4.67 (1H, d), 3.91-4.33 (5H, m), 3.02 (3H, s), 1.76-1.82 (1H, m), 1.31-1.36 (3H, t), 0.82-0.96 (4H, m); LC-MS ES⁺ (M+1) 459.

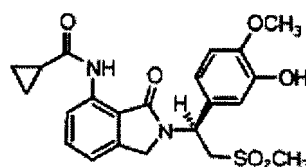
5.3 (S)-N-(2-(1-(3,4-DIHIDROXIFENIL)-2-(METILSULFONIL)-ETIL)-3-OXISOINDOLIN-4-IL)CICLOPROPANO-CARBOXAMIDA



Una mezcla de (S)-7-amino-2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)isoindolin-1-ona (5g, 12.4 mmol) y TMSI puro (25g, 125 mmol) se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió con 5% ac. sulfito de sodio. se agregó acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica fue lavada con agua, salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró, seguido por un intercambio de solvente a THF. A la solución de THF, se agregó cloruro de ciclopropano-carbonilo (1.2 mL, 13.2 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 0.5 hora después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con 1N ac. NaHCO₃, después se extrajo con acetato de etilo. El orgánico se lavó con 1 N ac. NaHCO₃, agua, después salmuera. El solvente fue eliminado y el crudo se suspendió en ACN a 40°C durante 1 hora. El producto fue recolectado por filtración para dar 1g de crudo, 19% rendimiento. Más purificación por pre-HPLC seguido por tratamiento con 2 N ac. HCl dio (S)-N-(2-(1-(3,4-dihidroxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropano-carboxamida como un sólido blanco (0.25g, 5% rendimiento). HPLC: HPLC: Hypersil DBS C8 column, 250 x 4.6 mm, 5 μ m; 99/1 a 85/15 en 15 minutos Gradiente CH₃CN/10 mM ac. KH₂PO₄, 1.0 mL/min, 35°C, tiempo de recorrido 20 minutos: t_R 10.91 minutos. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 10.51 (1H, s), 9.02-9.07 (2H, d), 8.22-8.25 (1H, d), 7.48-7.53 (1H, t), 7.18-7.20 (1H, d), 6.70-

6.78 (3H, m), 5.77-5.81 (1H, m), 4.59-4.65 (1H, d), 3.86-4.26 (3H, m), 3.02 (3H, s), 1.76-1.83 (1H, m), 0.88-0.90 (4H, m); LC-MS ES⁺ (M+1) 431.

**5.4(S)-N-(2-(1-(3-HIDROXI-4-METOXIFENIL)-2-(METIL-SULFONIL)ETIL)-3-
OXOISOINDOLIN-4-IL)CICLOPROPANO-CARBOXAMIDA**

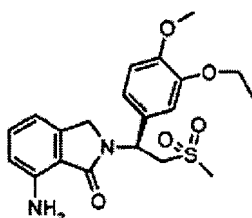


Paso 1: Una mezcla de (S)-7-amino-2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)isoindolin-1-ona (10g, 24.7 mmol) y TMSI puro (50g, 250 mmol) se calentó a 80°C durante 1.5 a 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C-5°C y se extinguió con 5% ac. sulfito de sodio. Se agregó cloruro de metileno, y la suspensión agitada vigorosamente hasta que todos los sólidos se disolvieron. La capa de CH₂Cl₂ se separó y lavó con agua y salmuera, después se concentró a una espuma (9.6 g, > 99% rendimiento). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar (S)-7-amino-2-(1-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)isoindolin-1-ona como un sólido amarillo (6g, 65% rendimiento). UPLC: Acquity UPLC BEH C8, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ, 99:1 a 15:85 en 2 minutos gradiente, 0.1% ac. TFA/MeCN, 0.8 mL/min, 35°C: t_R 0.80 minutos.

Paso 2: A una mezcla de (S)-7-amino-2-(1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-(metilsulfonil)etil)isoindolin-1-ona (5.86g 15.6 mmol) en THF (60 mL), se agregó cloruro de ciclopropanocarbonilo (1.5 mL, 16.1 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora después se enfrió a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado y el residuo crudo purificado usando cromatografía de columna (MeOH/CH₂Cl₂: 0-5% en 60 minutos) para dar 4.7 g de crudo, 68% rendimiento. Después se llevaron a cabo más purificaciones por prep-HPLC para dar (S)-N-(2-(1-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisoindolin-4-il)-ciclopropanocarboxamida como un sólido blanco (0.3 g, 4.3% rendimiento). HPLC: HPLC: Hypersil DBS C8 columna, 250 x 4.6 mm, 5 μm; 99/1 a 85/15 en 15 minutos Gradiente CH₃CN/10 mM ac. KH₂PO₄, 1.0 mL/min, 35°C, tiempo de recorrido 20 minutos: t_R 11.84 minutos. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 10.50 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.22-8.25 (1H, d), 7.48-7.53 (1H, t), 7.18-7.20 (1H, d), 6.84-6.95 (3H, m),

5.80-5.85 (1H, m), 4.60-6.66 (1H, d), 3.90-4.30 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.04 (3H, s), 1.79-1.83 (1H, m), 0.88-0.90 (4H, m); LC-MS ES⁺ (M+1) 445.

5.57-AMINO-2-[(1S)-1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METANO-SULFONILETIL]-2,3-DIHIIDROISOINDOLIN-1-ONA



Paso 1: Una solución de éster metílico de ácido 2-bromometil-6-nitrobenzoico (4.0g, 14.6 mmol), (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (4.0g, 14.6 mmol) y trietilamina (4.4 mL, 31.6 mmol) en DMF (40 mL) se calentó a 80°C-90°C durante 1 día. El solvente fue eliminado al vacío para dar un aceite. El aceite fue extraído con acetato de etilo (150 mL) y HCl (2N, 50 mL). La capa orgánica se lavó con HCl (2N, 2X50 mL), agua (2x50 mL), salmuera (2x50 mL) y se secó sobre MgSO₄. El solvente fue eliminado al vacío para dar un aceite amarillo. El aceite se suspendió en éter (50 mL) para dar una suspensión. La suspensión se filtró y lavó con éter para dar 2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletil]-7-nitro-2,3-dihidroisoindol-1-ona como un sólido amarillo (3.43 g, 54% rendimiento): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.5 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2.99 (s, 3H, CH₃), 3.69 (dd, J = 5, 15 Hz, 1H, CHH), 3.86 (s, 3H, CH₃), 4.07 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂), 4.27 (dd, J = 11, 15 Hz, 1H, CHH), 4.30 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 4.54 (d, J = 17 Hz, 1H, NCHH), 5.70 (dd, J = 5, 10 Hz, 1H, NCH), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.94-7.00 (m, 2H, Ar), 7.58-7.76 (m, 3H, Ar).

Paso 2: Una suspensión de 2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletil]-7-nitro-2,3-dihidroisoindol-1-ona (3.0g, 6.9 mmol) y Pd/C (10% 350 mg) en metanol/acetato de etilo (150 mL cada uno) fue agitado bajo hidrógeno (50-60 psi) en un Parr por 20 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se lavó con acetona (300 mL). El solvente fue eliminado al vacío para dar un sólido. El sólido se suspendió en metanol (10 mL) durante 3 horas. La suspensión se filtró y lavó con metanol para dar 7-amino-2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletil]-2,3-dihidroisoindol-1-ona como un sólido blanco (1.5 g, 55% rendimiento): mp, 135-137°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (t, J = 7

Hz, 3H, CH₃), 2.93 (s, 3H, CH₃), 3.66 (dd, $J = 5, 15$ Hz, 1H, CHH), 3.85 (s, 3H, CH₃), 4.06 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH₂), 4.13 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CHH), 4.22 (dd, $J = 10, 15$ Hz, 1H, CHH), 4.35 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CHH), 5.19 (brs, 2H, NH₂), 5.64 (dd, $J = 5, 10$ Hz, 1H, NCH), 6.54 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 6.61 (d, $J = 7$ Hz, 1H, Ar), 6.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 6.90-6.96 (m, 2H, Ar), 7.20 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.59, 41.28, 48.01, 51.81, 55.87, 56.14, 64.48, 110.98, 111.38, 112.22, 113.41, 114.75, 119.23, 129.89, 133.08, 142.36, 146.02, 148.72, 149.45, 170.75; Anal calc para C₂₀H₂₄N₂O₅S: C, 59.39; H, 5.98; N, 6.93. Encontrado: C, 59.04; H, 6.04; N, 6.74.

5.6 ENSAYOS

5.6.1 Ensayo de Inhibición de PDE4

La inhibición de PDE 4 puede ser enayos que usan cualquier método convencionalmente conocido en la técnica. Por ejemplo, usando una modificación del método de Hill y Mitchell [Hill y Mitchell, *Faseb J.*, 8, A217 (1994)], células U937 (una línea celular promonocítica humana) son crecidas a 1×10^6 células/mL y recolectadas por centrifugación. Una pildora celular de 1×10^9 células se lava en solución salina regulada con fosfato y después congelada a -70°C para purificación posterior o lisaron de inmediato en regulador de homogenización fría (20mM Tris-HCl, pH 7.1, 3 mM 2-mercaptoetanol, 1 mM cloruro de magnesio, 0.1 mM ácido etilenglicol-*bi*-éter(β -aminoetílico)-N,N,N¹,N¹-tetraacético (EGTA), 1 μ M fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF), y 1 μ g/mL leupeptina). Se homogenizaron células con 20 golpes en un homogenizador Dounce y el sobrenadante que contiene la fracción citosólica se obtienen por centrifugación. El sobrenadante entonces se carga en una columna Sephacryl S-200 equilibrada en regulador de homogenización. La enzima de tipo 4 de fosfodiesterasa cruda se eluye en regulador de homogenización a una velocidad de aproximadamente 0.5 mL/min y se ensayan fracciones para actividad de fosfodiesterasa usando rolipram. Las fracciones que contienen actividad de PDE 4 (sensible a rolipram) se agrupan y alícuotan para uso posterior.

Se lleva a cabo el ensayo de fosfodiesterasa con base en el procedimiento descrito por Hill y Mitchell. El ensayo se lleva a cabo en un volumen total de 100 μ l que contiene varias concentraciones de los compuestos de interés, 50mM Tris-

HCl, pH 7.5, 5 mM cloruro de magnesio y 1 μ M cAMP de lo cual 1% es ^3H cAMP. Se incuban reacciones a 30°C durante 30 minutos y después terminan por ebullición durante 2 minutos. La cantidad de PDE 4 que contiene extracto usado para estos experimentos se predetermina de modo que las reacciones están dentro del rango lineal y consumen menos de 15% del sustrato total. Después de la terminación de reacción, se enfrían muestras a 4°C y después se tratan con 10 μ l de 10 mg/mL veneno de serpiente durante 15 minutos a 30°C. Después se elimina sustrato no usado al agregar 200 μ l de una resina de intercambio de iones de amonio cuaternario (AGI-X8, BioRad) durante 15 minutos. Después se hilan muestras a 3000 rpm durante 5 minutos y 50 μ l de la fase acuosa se toman para conteo. Cada punto de datos se lleva a cabo en duplicado y la actividad se expresa como porcentaje de control. El $\text{IC}_{50\text{S}}$ de los compuestos entonces se determinan a partir de curvas de respuesta de dosis de un mínimo de tres experimentos independientes.

5.6.2 Ensayo de Inhibición de $\text{TNF}\alpha$ en PMBC

Células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donadores normales se obtienen por Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EUA) centrifugación de densidad. Se cultivan células en RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, EUA) suplementadas con 10% AB+suero humano (Gemini Bio-products, Woodland, CA, EUA), 2 mM L-glutamina, 100 U/ml penicilina y 100 μ g/ml estreptomina (Life Technologies).

Se chapa PBMC (2×10^5 células) en placas de cultivo de tejido Costar con fondo plano de 96 pozos (Corning, NY, EUA) en triplicado. Se estimulan células con LPS (de *Salmonella abortus equi*, Sigma cat. No. L-1887, St. Louis, MO, EUA) a 1 ng/ml final en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos provistos en la presente se disuelven en DMSO (Sigma) y otras diluciones se hacen en medio de cultivo inmediatamente antes de usarse. La concentración de DMSO final en todos los ensayos puede ser aproximadamente 0.25%. Se agregan compuestos a células 1 hora antes de la estimulación de LPS. Después se incuban células durante 18-20 horas a 37°C en 5% CO_2 , y después se recolectan sobrenadantes, diluyen con medio de cultivo y ensayan para niveles de $\text{TNF}\alpha$ por ELISA (Endogen, Boston, MA, EUA). $\text{IC}_{50\text{S}}$ se calcula usando regresión no lineal,

respuesta a dosis sigmoide, obligando a la parte superior a 100% y la parte inferior a 0%, permitiendo inclinación variable (GraphPad Prism v3.02).

5.6.3 Varios ensayos relacionados con inhibición de PDE 4

5.6.3.1 Purificación y estimulación de PBMC

Unidades de leucocitos humanos de donadores de sangre sana (Centro de Sangre de Nueva Jersey, East Orange, NJ) se diluyen 1:1 con solución de sal balanceada de Hank (HBSS) y se centrifugan a temperatura ambiente Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare) para dar células mononucleares de sangre periféricas (PBMC). PBMC se lavan en HBSS y resuspenden en medio completo del instituto Roswell Enfermedad de Parkinson Memorial Institute (RPMI) (RPMI 1640, BioWhittaker, Walkersville, MD), 5% suero humano, 100 U/ml penicilina, 100 mg/ml estreptomicina, 2 mM L-glutamina) y se contaron. Cien μl ($2 \times 10^6/\text{ml}$) de PBMC se agregan a cada pozo de una placa con fondo plano de 96 pozos (conteo de células final = $2 \times 10^5/\text{pozo}$) y se incuban a 37°C durante 1 hora. Cincuenta μl (4x) de compuesto se agrega a cada pozo de prueba y 50 μl de medio conteniendo 1% de dimetilsulfóxido (DMSO) se agrega a cada pozo de control ($[\text{DMSO}]_{\text{final}}=0.25\%$). La placa se incuba durante 1 hora a 37°C. Después se estimulan células con 50 μl de 4 ng/ml de lipopolisacárido (LPS) de *Salmonella abortus equi* (Sigma) ($[\text{LPS}]_{\text{final}}=1 \text{ ng/ml}$) y se incuban durante 18 horas a 37°C. Para estimulación con superantígeno, PBMC se chapan en placas de cultivo de tejido de 96 pozos a 3×10^5 células/pozo en medio completo, pretratadas con compuestos a 37°C durante 1 hora, después se estimularon con 100 ng/ml de estafilococo enterotoxina B (SEB) (Toxin Technology, Sarasota, FL) durante 18 horas.

5.6.3.2 Transcripción en reversa cuantitativa – reacción en cadena de polimerasa

Se cosechan células y aislamiento de RN se realiza de acuerdo con las instrucciones del fabricante (por ejemplo, Rneasy, Qiagen, Valencia, CA). Se realiza transcripción en reversa convirtiendo 1 μg de ARN a cADN para cada muestra de acuerdo con el protocolo del fabricante (por ejemplo, equipo RT, Applied Biosystems, Foster City, CA). Se realiza reacción en cadena de

polimerasa en tiempo real cuantitativo (PCR) para análisis de expresión de genes usando 50 ng de cADN por muestra. Ensayos de expresión de genes para genes diana y control de deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato endógena (GAPDH) pueden ser de, por ejemplo, Applied Biosystems. La expresión se mide en un sistema 7500 de PCR en tiempo real (Applied Biosystems). Se calculan cuantificaciones relativas, por ejemplo, con SDS v.1.3.1 software.

5.6.3.3 Análisis de proteína de citoquina y quemquina

Un sobrenadante de 50 µl de cada pozo se transfiere en placas nuevas de 96 pozos con fondo redondo y se almacena a -20°C para análisis de citoquina por distribución de cuentas citométricas usando un instrumento Luminex IS100 (Luminex Corporation, Austin, TX). Equiposd LincoPlex con cuentas de unión de anticuerpo para Luminex xMAP Technology (Millipore) se combinan en formato multiplex antes de ensayo. Se realiza análisis de datos usando Upstante Beadview software. Niveles de IL-2 e IFN-γ de PBMC estimulados con SEB se miden por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) (R&D Systems).

5.6.3.4 Aislamiento y estimulación de PMN

Se aíslan células polimorfonucleares (PMN) de leucocitos humanos por separación de PBMC usando centrifugación de gradiente Ficoll para eliminar PBMC. Se eliminan eritrocitos por sedimentación en 3% de dextrán seguido por lisis hipotónica en 0.2% de solución salina. Finalmente, cualquier monocito contaminante es reducido usando cuentas magnéticas de clase II de HLA. Se pretratan PMN (3×10^5 células/pozo) con compuesto titulado durante 1 hora, y después estimulado con partículas Zymosan A (*S cerevisiae* asesinado con calor) a varias dosis. Se agrega sulfato de Polymyxin B (40 nM final) a todas las muestras para neutralizar cualquier LPS contaminante. Después de incubación durante la noche, se cosechan sobrenadantes y se ensayan para IL-8 por ELISA.

Para producción de LTB₄, se suspenden PMN en solución salina regulada con fosfato sin calcio o magnesio (BioWhittaker) conteniendo 10 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetano-sulfónico (HEPES) (pH = 7.2) y se chaparon en placas de cultivo de tejido de 96 pozos a una concentración de 1.7×10^6

células/pozo. Se tratan células con 50 μ M de timerosal (Sigma)/1 mM CaCl_2 /1 mM MgCl_2 durante 15 minutos a 37°C 5% CO_2 , después tratadas con compuesto en una concentración de DMSO final de 0.01% en duplicado durante 10 minutos. Se estimulan PMN con 1 μ M de formil-Met-Leu-Phe (fMLF, Sigma) durante 30 minutos, después se lisan por la adición de metanol (20% concentración final) y se congelan en un baño de hielo seco/isopropanol durante 10 minutos. Se almacenan lisatos a -70°C hasta que el contenido de LTB_4 se mide por ELISA de LTB_4 competitiva (R&D Systems).

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

Para medir la adhesión de neutrófilos y células endoteliales, las células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC, Anthrogenesis Corporation, Cedar Knolls, NJ) se chapan en placas de 96 pozos (5×10^3 células por pozo) en medio que contiene 2% de FBS 4 días antes del experimento para asegurar adhesión de HUVEC a la placa. En el día del experimento, se aíslan neutrófilos de leucocitos humanos y se marcan con el colorante fluorescente Calcein-AM (Molecular Probes, Oregon) durante 1 hora. Se agregan neutrófilos marcados (2×10^5 ppor pozo) a los HUVECs adheridos y pretratados con compuesto durante 10 minutos a 37°C en una incubadora humidificada a 5% CO_2 . fMLF se agrega para provocar adhesión de neutrófilo a HUVECs durante 30 minutos. Las células se lavan con PBS conteniendo 2% glucosa para eliminar neutrófilos no adherentes, y el número de neutrófilos adherentes se midió en un fluorímetro.

Para ensayos de producción de IL-8, se chapan PMN en placas de cultivo de 96 pozos a 3×10^5 células/pozo en medio completo, tratados con compuesto en duplicado en una concentración final de DMSO de 0.1% durante 1 hora a 37°C 5% CO_2 . Después se estimularon PMN con Zymosan A hervido, no opsonizado (Sigma) a 2.5×10^5 partículas/pozo durante 18 horas. Se cosechan sobrenadantes y se prueban para IL-8 por ELISA (R&D Systems).

5.6.3.5 Purificación y estimulación celular de NK

Se aíslan células de NK de unidades de leucocitos de donadores de sangre sana por incubación de 30 minutos con coctél de RossetteSep para enriquecimiento celular de NK por selección negativa (StemCell Technologies, Inc.) seguido por centrifugación de gradiente de densidad Ficoll-Hypaque. Se aíslan células de NK CD56⁺ a ~85% de pureza según se determina por citometría de flujo. Se recubren placas con fondo plano con 100 µg/ml de IgG humano (Sigma) durante la noche a 4°C. El IgG no unido se lava. Se chapan células de NK a 2×10^5 células/pozo en las placas de 96 pozos, y se agrega 10 ng/mL de IL-2 (R&D Systems, Minneapolis, MN). Después se agrega compuesto de prueba a los pozos de placa. Después de una incubación de 48 horas, los sobrenadantes se cosechan y analizan para niveles de TN-F α , IFN- γ , GM-CSF y MIP-1 α por ELISA (R&D Systems).

5.6.3.6 Proliferación de queratinocito, producción de TNF- α y viabilidad

Para estudios de proliferación, se obtienen queratinocitos epidérmicos de prepucio neonatal humano (células HEKn) de Cell Applications, Inc. (San Diego, CA) y se chapan a 3000 células/pozo en placas de cultivo de tejido con fondo plano de 96 pozos durante dos días. Se mide la proliferación celular usando el equipo de conteo celular (Dojindo Molecular Technologies, Inc., Gaithersburg, MD). Para producción de TNF- α y estudios de viabilidad, se obtienen células de HEKn de Cascade Biologics (Portland, OR) y se crecen en medio libre de suero suplementado con factores de crecimiento. Cuando las células alcanzan 80% de confluencia, se tripsinizan células y se chapan a 1×10^5 células/pozo en platos de 6 pozos. Se incuban placas durante 24 horas para permitir adhesión celular. Se tratan células HEKn con compuesto de prueba ó 0.1% DMSO como el control de vehículo durante 1 hora antes de irradiación ultravioleta B (UVB) con 50 mJ/cm² en un UV Stratalinker 2400 (Stratagene, La Jolla, CA) calibrado con 312 nm bulbos de UVB. Se reemplazan medios y compuestos, y se incuban células durante 18 horas. Se eliminan sobrenadantes para probar en una ELISA de TNF- α antes de 100 µl de reactivo ligero de trifosfato de adenosina (ATP) (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT) se agrega a cada pozo para ensayar

para viabilidad. Se transfieren lisatos a placas y agitados durante 2 minutos antes de leer la quemiluminiscencia en un contador TopCount NXT Luminescence Counter (PerkinElmer Life and Analytical Sciences).

5.6.4 Ensayo de Proliferación Celular

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

Se chapan células en placas de 96 pozos a 6000 células por pozo en medio. Las células son pre-tratadas con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001 y 0 μM en una concentración final de aproximadamente 0.25% de DMSO en triplicado a 37°C en una incubadora humidificadora a 5% CO_2 durante 72 horas. Un microcurie de ^3H -timidina (Amersham) entonces se agrega a cada pozo, y se incuban células una vez más a 37°C en una incubadora humidificadora a 5% CO_2 durante 6 horas. Las células se cosechan en placas de filtro Unifilter GF/C (Perkin Elmer) usando un cosechador de células (Tomtec), y las placas se dejan secar durante la noche. Se agrega microscint 20 (Packard) (25 μl /pozo), y las placas son analizadas en TopCount NXT (Packard). Cada pozo es contado por un minuto. La inhibición de porcentaje de proliferación celular se calcula al promediar todos los triplicados y normalizar al control de DMSO (0% de inhibición). Cada compuesto es probado en cada línea celular en tres experimentos separados. IC50S final son calculados usando regresión no lineal, respuesta a dosis sigmoide, obligando a la parte superior a 100% y la parte inferior a 0%, permitiendo inclinación variable. (GraphPad Prism v.3.02).

5.6.5 Análisis de Ciclo Celular

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

5.6.6 Análisis de apoptosis

Se tratan células con DMSO o una cantidad de un compuesto provisto en la presente en varios puntos de tiempo, después se lavan con regulador de lavador de anexin-V (BD Biosciences). Se incuban células con proteína de unión anexin-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Se analizan muestras usando citometría de flujo.

5.6.7 Ensayo Anti-Proliferación

Día 1: Las células se siembran a la placa de 96 pozos con 50µl/pozo en 10% de FBS RPMI (con glutamina, sin pen-strip) durante la noche. Se usan las siguientes células:

Célula de cáncer colorectal: Colo 205 3200células/pozo; irinotecan de control positivo

Célula de cáncer pancreático: BXPC-3 1200células/pozo; gemcitabina de control positivo

Célula de cáncer de próstata: PC3 1200células/pozo; docetaxel de control positivo

Célula de cáncer de mama: MDA-MB-231 2400células/pozo; paclitaxel de control positivo

Día 2: Los compuestos se diluyen en serie de 0.000001µm~ 10µm (o 0.000001~1µM) con 50 µl/pozo (de 2x) y se agrega a las placas en duplicado con control positivo relativo. Las placas entonces se incuban a 37°C durante 72 horas.

Día 5: Los resultados son detectados por el método CellTiter Glo. 100 µl/pozo de reactivo CellTiter Glo se agrega a las placas y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se analizan en el lector Top Count. El IC₅₀ de cada compuesto típicamente se basa en el resultado de dos o más experimentos individuales.

5.7 INHIBICIÓN DE PDE 4

Se determinaron habilidades de ciertos compuestos para inhibir PDE 4 usando procedimientos sustancialmente similares a aquellos descritos en las secciones 5.6.1 y 5.6.3, anteriores.

Los compuestos probados incluyeron: (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropano-carboxamida; (S)-N-(2-(1-(3,4-dihidroxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida; (S)-N-(2-(1-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropano-carboxamida; y 7-amino-2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletil]-2,3-dihidroisoindol-1-ona. A partir de las pruebas, se determinó que los valores de IC₅₀ de los compuestos probados estuvieron en el rango de alrededor de 2 a aproximadamente 85 µM.

5.8 INHIBICIÓN DE TNF α

Se determinaron habilidades de ciertos compuestos para inhibir TNF α usando procedimientos sustancialmente similares a aquellos descritos en la sección 5.6.2, antes.

Los compuestos probados incluyeron: ácido (2S,3S,4S,5R,6R)-6-(2-(2-((S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-ilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico; (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)-2-(metilsulfonil)-etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida; (S)-N-(2-(1-(3,4-dihidroxifenil))-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropano-carboxamida; (S)-N-(2-(1-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)-etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida; y 7-amino-2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletil]-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

No se determinaron valores de IC₅₀ de los compuestos probados, excepto para un compuesto de prueba cuyo IC₅₀ fue determinado como aproximadamente 0.6 µM. Para otros compuestos de prueba, la inhibición de porcentaje a 10 µM fue determinada. De alrededor de 30 a aproximadamente 45 % de inhibición de TNF α se observó cuando cada uno de los compuestos estuvo presente a 10 µM.

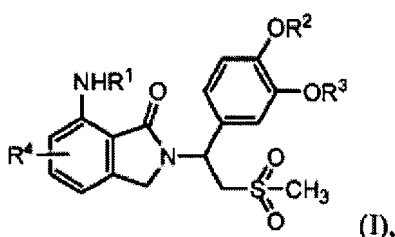
Las modalidades de la invención descritas antes deben ser meramente ejemplares, y aquellos expertos en la técnica reconocerán, o podrán asegurar usar no más de experimentación de rutina, numerosos equivalentes de compuestos

específicos, materiales y procedimientos. Todos dichos equivalentes están considerados dentro del alcance de la invención y están abarcados por las reivindicaciones anexas.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones referidas en la presente se incorpora a la presente por referencia en sus totalidades. La citación o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no es una admisión de que dicha referencia está disponible como técnica anterior a esta invención. El alcance completo de la invención se entiende mejor con referencia a las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



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

R¹ es hidrógeno, glucuronida ("gluc"), o (ciclopropilo)-C(O)-, en donde el ciclopropilo puede ser sustituido con uno o más grupos hidroxilo;

R² es hidrógeno, metilo o gluc;

R³ es hidrógeno, etilo o gluc; y

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo o -O-gluc;

con la condición de que cuando R² es metilo y R³ es etilo, entonces R¹ no puede ser (ciclopropilo)-O- no sustituido.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R¹ es hidrógeno.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R¹ es (ciclopropil)-C(O)-.

4.- el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R² es hidrógeno.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R² es metilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R² es gluc.

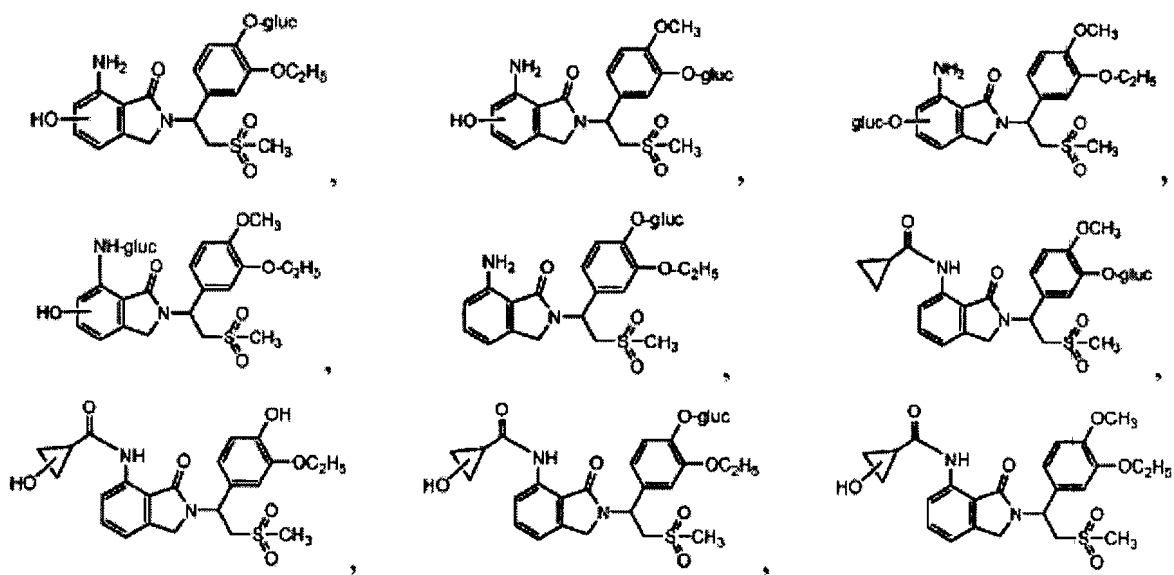
7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R³ es hidrógeno.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R³ es etilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R⁴ es hidroxilo.

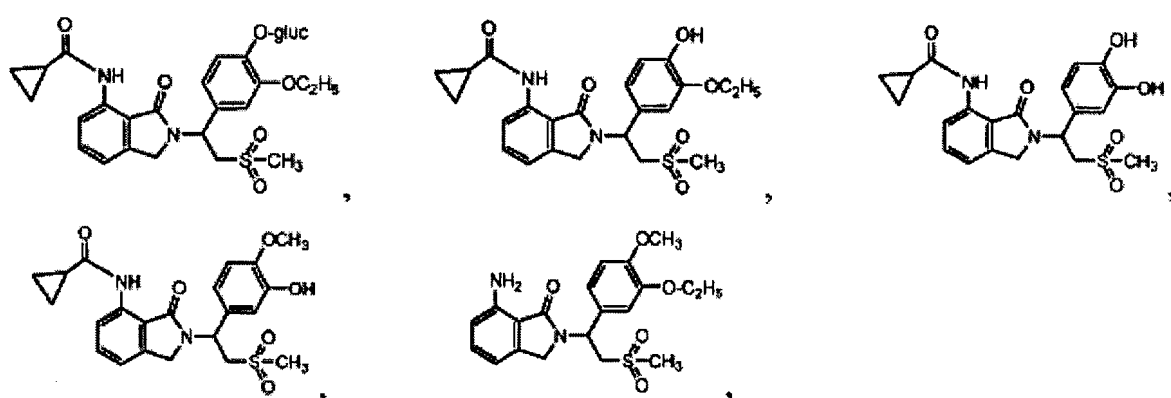
10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^4 es – O-gluc.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde:



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

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde:



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

13.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

14.- Un método de tratar, administrar o prevenir una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un paciente un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración muscular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con

asbestos, una enfermedad parásita, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del CNS, daño al CNS, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con $\text{TNF}\alpha$.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proveen compuestos de (metilsulfonil)etilbenceno-isoindolina, y sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se describen métodos de uso y composiciones farmacéuticas de estos compuestos.

Yo (Nosotros), **CELGENE CORPORATION**

domiciliado(s) en, 86 Morris Avenue Summit, NJ 07901, Estados Unidos de América

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4 - 41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 2012

Firma

Nombre:

Cargo

I (We), **CELGENE CORPORATION**

domiciled in, 86 Morris Avenue Summit, NJ 07901, United States of America

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Calle 70A No. 4 - 41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 18 day of April 2012

Signature

Name: Robert J. Hugin

Title: Chief Executive Officer

documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de, **CELGENE CORPORATION**

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

LEGALIZACIÓN POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

71
signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the Chief Executive Officer

of, **CELGENE CORPORATION**

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of New Jersey
under date of April 18, 2012

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

Sworn to and subscribed
before me this
18 day of April, 2012

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



INEICE S. INGE
ID # 2378059
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/17/2013

120540 72
14 JUN 12

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
INEICE S INGE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
INEICE S INGE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 17TH DAY OF MAY 2012
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A457683
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. P. Sidamon-Eristoff".

Certificate Number: 124935578

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE PODER OTORGADO
POR **CELGENE CORPORATION**, con domicilio en 86 Morris Avenue,
Summit, NJ 07901, Estados Unidos de América.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público
ha sido firmado por INEICE S. INGE
3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/timbre de INEICE S. INGE, NOTARIO

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el 17 de mayo de 2012
7. por Andrew P. Sidamon-Eristoff, Tesorero de Estado
8. No. A457683
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

Hay un sello que dice:

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

Certificado Número: 124935578
Verifique este sello en línea en
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

CERTIFICADO NOTARIAL

Hay un sello que dice:

Jurado y suscrito ante mí este 18 de abril de 2012

INEICE S. INGE

ID No. 2378059

Notario Público de New Jersey

Mi comisión vence el 17 de septiembre de 2013

Hay un sello seco que dice:

INEICE S. INGE

Notario Público - New Jersey

121132 75

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0050477

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2012 - 17:37:05

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446269600	22/05/2012	7.915.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-113701- -00000-0000

Fecha: 2012-07-06 16:39:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 22 de 2012 - 17:37:09

121132 76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0050519
		Bogotá D.C., Mayo 22 de 2012 - 17:37:05

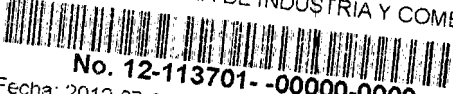
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446269600	22/05/2012	7.915.200.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	120.000.00
			\$120.000.00
=====			

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: [Signature]
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-113701-00000-0000
Fecha: 2012-07-06 16:39:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76



No. 12-113701- -00000-0000

Fecha: 2012-07-06 16:39:31 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO I

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐