



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

DVN
NOV



PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-87053

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

METODOS Y COMPOSICIONES QUE UTILIZAN 4-AMIN-2-(3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-ISOINDOL-1,3-DIONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

CELGENE CORPORATION

DOMICILIO

Warren, Estado de New Jersey, E.U.A.

74. APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. BOGOTÁ, D. C.,

24 AGO. 2007

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-087053- -00000-0000

Fecha: 2007-08-24 16:04:02
Tra: 11 PATENTEIYII
Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 76

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

25/08/2007

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capitulo I

☒

Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: CELGENE CORPORATION

Dirección: 7 Powder Horn Drive

Nacionalidad o domicilio: Warren, Estado de
New Jersey, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67
E-mail info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: George W. MULLER - Roger S. CHEN

Dirección 250 Windmill Court - 110 Christie Street

Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater, NJ. - St. Edison, NJ. (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/002503 Fecha: 24/01/2006

Publicación Internacional No. WO 2006/081251 A3 Fecha: 03/08/2006

6

Título (54) **METODOS Y COMPOSICIONES QUE UTILIZAN 4-AMIN-2-(3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-ISOINDOL-1,3-DIONA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/454

8

Prioridad

Si ☒ No ☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha
25.01.2005

(31) Número de Solicitud
60/646,505

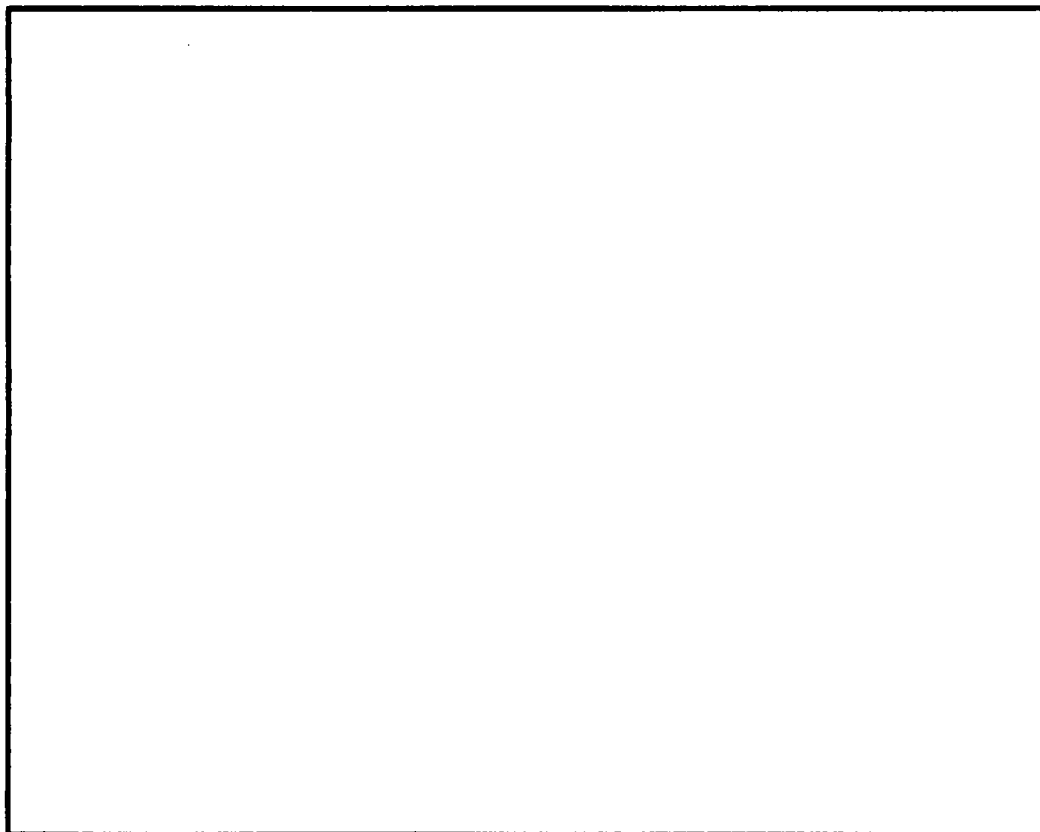
9

Comprobante de pago N°: 68674 Fecha: _____

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONEFIRMA: C.C. 79'397.870
de BogotáT.P. 68.995
del C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-087053- -00000-0000

Fecha: 2007-08-24 16:04:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 68,674
FECHA : AGOSTO 24 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	69425483	24/08/2007	482,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°. _____

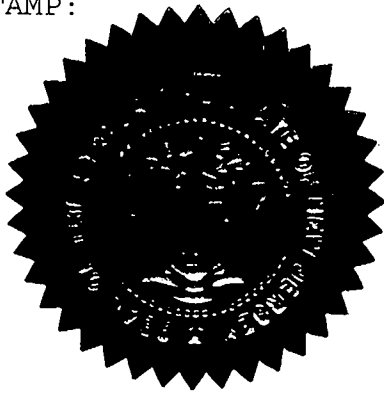
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 26TH DAY OF JANUARY 2006
7. BY: Bradley I. Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A249918
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

23 AGO 2007

Gustavo Samper Rodriguez
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

1 Applicant's name

(1)

2 Applicant's Address

domiciado en (2)

3 Leave blank

nombra al Dr. (3) Germán Castillo Grau y o
Adriana Castillo Gibsone y o Luis Felipe Castillo
Gibsone

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature must be attested by a Notary Public through the NOTARIAL CERTIFICATE: in the "(Individual)", when the signer is a natural person; and in the "(Corporations)", when is a legal one. The Notary's signature must then be legalized by a Colombian Consular Officer.

La firma del solicitante debe ser atestada por un Notario Público por medio de la DECLARACION NOTARIAL: en la "(Individual)", cuando el firmante es una persona natural; y en la de "(Sociedades)", cuando es una persona jurídica.

el Notario deberá ser legalizado por el Consulado colombiano.

Con oficinas en la Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 en Bogotá, Colombia como representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Ensenas, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

Dado y firmado en (4)

(5) Sol J. Barer - President and COO
Corporate Seal to be affixed

(1) CELGENE CORPORATION

domiciled in (2)
7 Powder Horn Drive
Warren, NJ 07059

hereby appoint Dr. (3) Germán Castillo Grau and or Adriana Castillo Gibsone and/or Luis Felipe Castillo Gibsone

With offices at Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 in Bogotá Colombia as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Privileged Patents of Invention, Registration of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial Names and ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of licences of exploitation and of licences of use referring to said actions, who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights of invention and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt; to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as complainant and defendant, with all necessary legal faculties. This power of attorney includes the faculties to receive, desist, compromise, transact substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.

Given and signed in (4) 1-16-06
Warren, NJ

La declaración Notarial a la vuelta.
Notarial acknowledgement on other side.

MA Commission Expires Apr 26 2010

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

23 AGO 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los. . . . días del mes. . . . de 19. . . . compareci. . . . personalmente ante mí, Notario Público

. . . . a quien(es) doy fé de conocer y me consta que es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

Miriam Galarza

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this. *16* . . . day of. *Jan* . . . 19. . . personally appeared before me, a Notary Public

to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public.



(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma que antecede y dice

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

de

que tiene facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía está domiciliada en

y actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fé.

Dado y firmado en

El Notario Público,

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that the preceding signature reading Sol J. Barer

is authentic; that the signer at present fills the post of President and COO

of CELGENE CORPORATION

and that he is empowered to grant this power;

and that said company is domiciled in

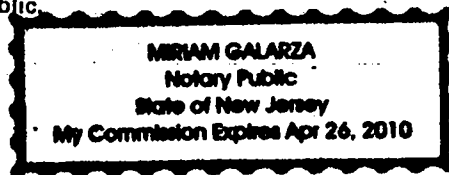
7 Powder Horn Drive Warren, NJ 07059

and actually exists and is organized in accordance with the laws of Delaware

All the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respective documents to which he, the Notary attests.

Granted and signed in *Jan 16, 2006* Warren, NJ

Notary Public.



Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia

23 AGO 2007

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

6

MÉTODOS Y COMPOSICIONES QUE UTILIZAN

4-MINO-2-(3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-ISOINDOL-1,3-DIONA

Esta solicitud reclama prioridad a la Solicitud Provisional U.S. No. 60/646,505, presentada el 25 de enero de 2005, cuyo contenido total se incorpora en este contexto por referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a métodos para el tratamiento, prevención y/o manejo de varias enfermedades y trastornos que utilizan 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona y sus estereoisómeros y profármacos.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

2.1 PATOBIOLÓGIA DEL CÁNCER Y OTRAS ENFERMEDADES

El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anormales derivadas de un tejido normal determinado, invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, o difusión linfática o sanguínea de células malignas a nodos linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Datos clínicos y estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso multipasos que comienza con cambios preneoplásticos menores que bajo ciertas condiciones progresen a neoplasia. La lesión neoplástica puede evolucionar clonalmente y desarrollar una creciente capacidad de invasión, crecimiento, metástasis y heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en las que las células neoplásticas escapen de la vigilancia inmune del anfitrión. Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (ea ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Existe una enorme variedad de cánceres los cuales están descritos de manera detallada en la literatura médica. Ejemplos de éstos incluyen cáncer de pulmón, colon, recto, próstata, seno, cerebro e intestino. La incidencia de cáncer sigue subiendo a medida que la población envejece, a medida que se desarrollan nuevos cánceres y a medida que crecen poblaciones susceptibles (por ej: personas infectadas con SIDA o que se exponen excesivamente a la luz del sol). Por lo tanto, existe una tremenda demanda para nuevos métodos y composiciones que puedan utilizarse para tratar pacientes con cáncer.

N

Muchos tipos de cánceres se asocian con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogenesis. Se han esclarecido varios de los mecanismos involucrados en angiogenesis inducida por tumor. El más directo de estos mecanismos es la secreción de citoquinas con propiedades angiogénicas por parte de las células tumorales. Ejemplos de estas citoquinas incluyen factor de crecimiento ácido y fibroblástico básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y TNF- α . Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos mediante la producción de proteasas y la subsiguiente ruptura de la matriz extracelular donde se almacenan algunas citoquinas (por ej: b-FGF). La angiogenesis también puede ser inducida indirectamente mediante el reclutamiento de células inflamatorias (especialmente macrófagos) y su subsiguiente liberación de citoquinas angiogénicas (por ej: TNF- α , b-FGF).

Una variedad de otras enfermedades o trastornos también se asocian o caracterizan por angiogenesis no deseada. Por ejemplo, la angiogenesis aumentada o no regulada ha sido implicada en un número de enfermedades y condiciones médicas, incluidas, más no limitadas a enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares retinales, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Ejemplos de dichas enfermedades y condiciones incluyen, más no se limitan a: retinopatía diabética, retinopatía de pre-madurez; rechazo de injerto córneo; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; y vitreorretinopatía proliferativa.

Por lo tanto, los compuestos que puedan controlar la angiogenesis o inhibir la producción de ciertas citoquinas, incluida la TNF- α , pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de varias enfermedades y condiciones.

2.2 MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

La terapia actual de cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento de irradiación para erradicar células neoplásicas en un paciente (ver, por ej: Stockdale, 1998, *Medicine*, vol 3., Rubinstein and Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia de cáncer también podía incluir terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos enfoques plantean inconvenientes considerables para el paciente. Por ejemplo, la cirugía puede estar contraindicada debido a la salud de un paciente o puede no ser aceptable para el paciente. Adicionalmente, la cirugía puede no remover completamente el

8

tejido neoplástico. La terapia con irradiación es únicamente efectiva cuando el tejido neoplástico exhibe una mayor sensibilidad a irradiación que el tejido normal. La terapia con irradiación también produce con frecuencia, efectos secundarios graves. La terapia hormonal rara vez se da como agente único. Aunque la terapia hormonal puede ser efectiva, con frecuencia es utilizada para prevenir o retardar la recurrencia de cáncer luego de que otros tratamientos hayan removido la mayoría de las células cancerígenas. Las terapias biológicas y las inmunoterapias son limitadas en número y pueden producir efectos secundarios tales como erupción o hinchazón, síntomas parecidos a la gripe, incluidos fiebre, escalofríos y fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, existe una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. La mayoría de los productos quimioterapéuticos contra el cáncer actúan mediante la inhibición de síntesis ADN, bien sea directa o indirectamente, mediante la inhibición de biosíntesis de precursores de trifosfato deoxirribonucleótido para prevenir la replicación de ADN y la división concomitantes de las células. Gilman *et al.*, *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Décima Ed. (McGraw Hill, New York).

A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, *Medicine*, Vol 3, Rubinstein and Federman, eds. 12, secc. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos y la quimioterapia causa efectos secundarios considerables y a veces peligrosos, incluidas náusea severa, depresión de la médula ósea e inmunodepresión. Adicionalmente, aún con la administración de combinaciones de agentes terapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, las células resistentes a agentes quimioterapéuticos en particular utilizadas en el protocolo del tratamiento demuestran a veces ser resistentes a otros fármacos, aún si esos agentes actúan por un mecanismo diferente del de los fármacos utilizados en el tratamiento específico. Este fenómeno se denomina como resistencia a fármaco o multifármaco pleiotrópico. Debido a la resistencia al fármaco, muchos cánceres demuestran ser refractarios a protocolos del tratamiento quimioterapéutico estándar.

Otras enfermedades o condiciones asociadas o caracterizadas por angiogenesis no deseada también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como protamina, heparina y esteroides

son útiles en el tratamiento de algunas enfermedades específicas. Taylor *et al.*, *Nature* 297:307 (1982); Folkman *et al.*, *Science* 221:719 (1983); y Patentes U.S. Nos. 5,001,116 y 4,994,443.

Todavía existe una creciente necesidad y métodos eficaces para el tratamiento, prevención y manejo de cáncer y otras enfermedades y condiciones, en particular para enfermedades refractarias a tratamientos estándar, tales como cirugía, terapia de irradiación, quimioterapia y terapia hormonal, al tiempo que reduzcan o eviten las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

3. RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se dirige, en parte, al compuesto 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona y sus estereoisómeros y profármacos.

Esta invención también abarca métodos para el tratamiento y manejo de varias enfermedades o trastornos. Los métodos comprenden administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento o manejo, una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo. En realizaciones particulares, el 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona es (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona estereoméricamente puro, (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona estereoméricamente puro, o una mezcla de lo mismo.

La invención también abarca métodos para prevenir varias enfermedades y trastornos, los cuales comprenden administrar a un paciente que requiera dicha prevención, una cantidad profilácticamente efectiva de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares, el 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona es (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona estereoméricamente puro, (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona estereoméricamente puro, o una mezcla de lo mismo.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas, formas de dosificación de una unidad, regímenes y kits de dosificación que comprenden 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable. En

realizaciones particulares, el 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona es (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona estereoméricamente puro, (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona estereoméricamente puro, o una mezcla de lo mismo.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una realización, esta invención abarca 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable. En otra realización, esta invención abarca (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona estereoméricamente puro, y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de lo mismo. En otra realización, esta invención abarca (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona estereoméricamente puro, y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de lo mismo.

En otra realización, esta invención abarca métodos para el tratamiento, manejo y prevención de varias enfermedades y trastornos, los cuales comprenden administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento o prevención y una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares, el 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona es (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona estereoméricamente puro, (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona estereoméricamente puro, o una mezcla de lo mismo. En otra realización, esta invención abarca métodos para el tratamiento, manejo y prevención de varias enfermedades y trastornos, los cuales comprenden administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un profármaco de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo. Más adelante se describen ejemplos de enfermedades y trastornos.

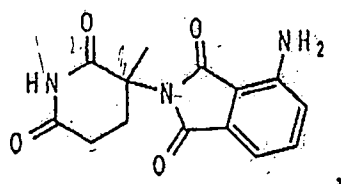
En realizaciones particulares, 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable es administrado en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen pequeñas moléculas y moléculas grandes (por ej: proteínas y anticuerpos), ejemplos de los cuales se presentan en esta descripción, así como

células madre. Métodos o terapias que pueden utilizarse en combinación con la administración de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona incluyen, más no se limitan a cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de irradiación y otras terapias no basadas en fármacos que actualmente son utilizadas para tratar, prevenir o manejar varios trastornos de los que se describen aquí.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas (por ej: formas de dosificación de una sola dosis) que pueden utilizarse en los métodos que se describen aquí. Composiciones farmacéuticas en particular comprenden 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo, y opcionalmente, un segundo agente activo.

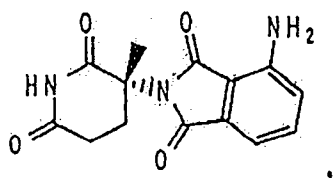
4.1 COMPUESTOS

En una realización, esta invención está dirigida a 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona que tenga la siguiente estructura:



o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En una realización específica, esta invención está dirigida a (3*R*)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona:



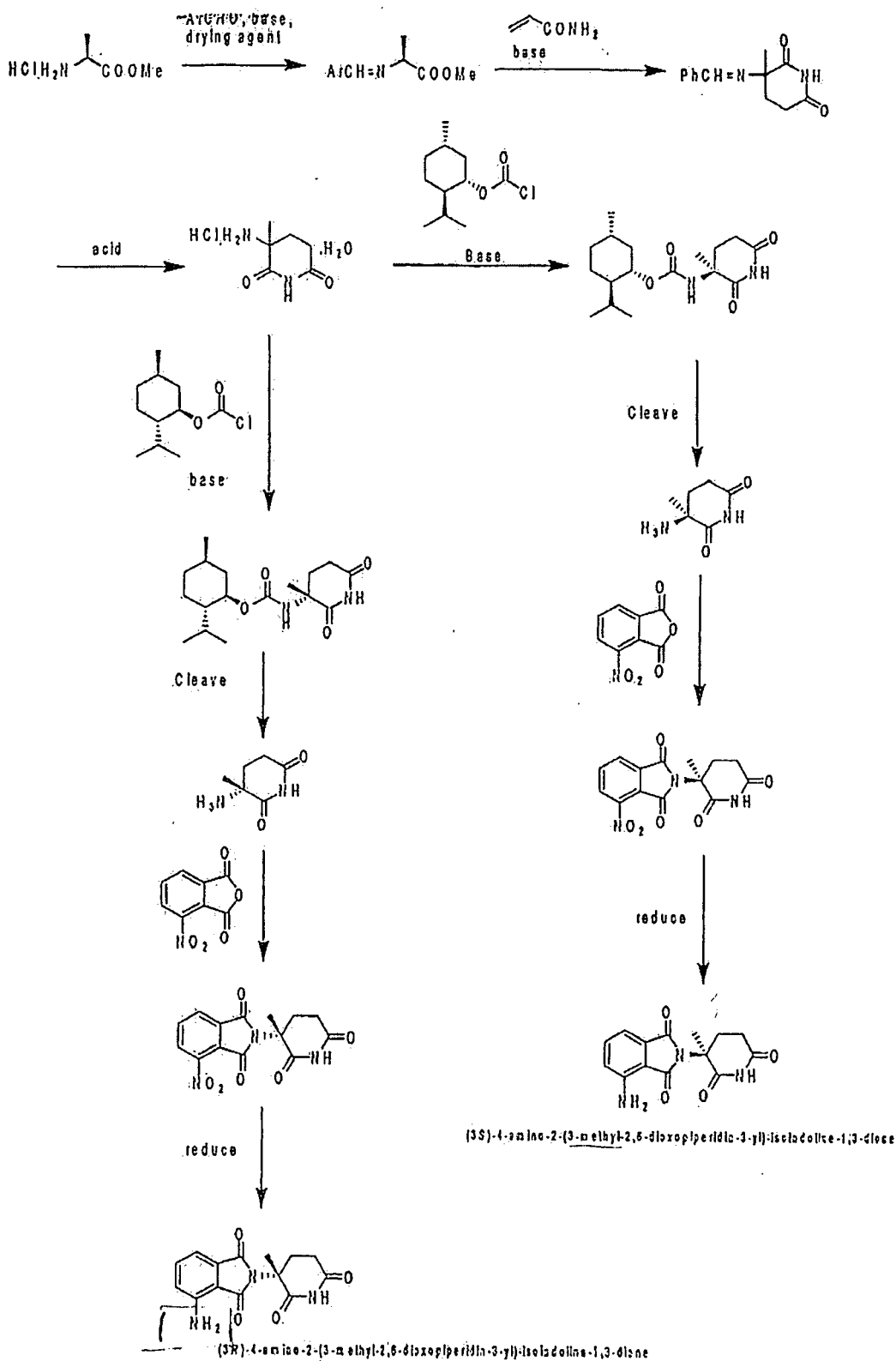
o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

En otra realización específica, esta invención está dirigida a (3*S*)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona:

o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

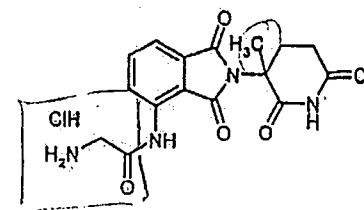
4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona y sus estereoisómeros pueden prepararse de acuerdo a los métodos que se describen aquí, así como otras técnicas estándar de química orgánica sintética. El compuesto de esta invención incluye 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona que es racémico, enriquecido estereoméricamente o estereoméricamente puro, y sales, solvatos, estereoisómeros, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de lo mismo.

Por ejemplo, estereoisómeros de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona pueden prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos generales:

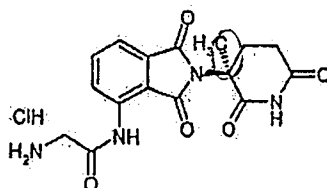


(3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindolin-1,3-diona

En otra realización, esta invención está dirigida a un profármaco de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona racémico o estereoméricamente puro, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de lo mismo. En una realización específica, el profármaco es 2-Amino-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida, el cual tiene la siguiente estructura:



En otra realización, el profármaco es (3S)-2-Amino-N-[2-(e-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida:



Los profármacos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos que se describen aquí, así como otras técnicas estándar de química orgánica sintética.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como, más no limitados a ácido cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furóico, glucónico, glutámico, glucogénico, galacturónico, glicídico, hidrobromico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamóico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Indicados son ácido clorhídrico, hidrobromico, fosfórico y sulfúrico.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, el término "solvato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no-estoequiométrica de solvente ligado por fuerzas intermoleculares no-covalentes. Cuando el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que pueda hidrolizarse, oxidarse o de otra forma reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proveer el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, más no se limita a compuestos que comprenden medios biohidrolizables tales como

5
análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y fosfato biohidrolizable. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden medios de $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$, o $-ONO_2$. Típicamente, los profármacos pueden prepararse utilizando métodos conocidos tales como los que se describen en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolf ed. 5ª. Ed. 1995) y *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York, 1985).

7
Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable", significan un carbamato, carbonato, ureido y fosfato, respectivamente, de un compuesto que: (1) no interfiera con la actividad biológica del compuesto sino que pueda conferir a ese compuesto propiedades útiles *in vivo*, tales como ingestión, duración de acción, o comienzo de acción; o (2) sea biológicamente inactivo pero que sea convertido *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizable incluyen, más no se limitan a alquilaminas bajas, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y aminas poliéter.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantiomérica/estereoméricamente puros y enantiomérica/estereoméricamente enriquecidos de esta invención.

(
Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tenga un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tenga dos centros quirales estará sustancialmente libre de los otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente 80% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% por peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% por peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún

16
más preferiblemente, más de aproximadamente 95% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% por peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y más preferiblemente más de aproximadamente 97% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% por peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, el término "estereoméricamente enriquecido" significa una composición que comprende más de aproximadamente 55% por peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 60% por peso de un estereoisómero de un compuesto, preferiblemente más de aproximadamente 70% por peso, más preferiblemente más del 80% por peso de un estereoisómero de un compuesto.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tenga un centro quiral. Igualmente, el término "enantioméricamente enriquecido" significa una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tenga un centro quiral.

Debe observarse que si existe una discrepancia entre una estructura ilustrada y un nombre dado a esa estructura, a la estructura ilustrada se le debe dar más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas intermitentes o en negrilla, se deberá interpretar que la estructura o porción de la estructura abarca todos sus estereoisómeros.

4.2 MÉTODOS DE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y MANEJO

Esta invención abarca métodos para el tratamiento, prevención y/o manejo de varias enfermedades o trastornos que utilizan 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo. Tal como se utiliza en este contexto, el término "profármaco" de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona abarca un profármaco de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona racémico, estereoméricamente puro y estereoméricamente enriquecido. Ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, más no se limitan a cáncer, trastornos asociados con angiogenesis, dolor, incluido el Síndrome de Dolor Regional Complejo ("CRPS"), Degeneración Macular ("MD") y síndromes asociados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos asociados

con asbestos, enfermedades parasíticas, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos CNS, lesión CNS, aterosclerosis y trastornos asociados, sueño disfuncional trastornos asociados, hemoglobinopatía y trastornos asociados (como anemia), trastornos asociados con $TNF\alpha$ y varias otras enfermedades y trastornos.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En ciertas realizaciones, estos términos se refieren a minimizar la diseminación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno como resultado de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto que tenga dicha enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, los términos "prevenir" y "prevención" se refieren a la prevención del comienzo, recurrencia o diseminación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, los términos "manejar" y "manejo" se refieren a prevenir o retardar el progreso, diseminación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo. Con frecuencia, los efectos benéficos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico o terapéutico no resultan en la cura de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proveer un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o trastorno, o para retardar 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, sola o en combinación con otras terapias, la cual provee un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o trastorno. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia total, reduzca o evite síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o mejore la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo indicación al contrario, una "cantidad profilácticamente activa" de un compuesto es una cantidad suficiente

18

para prevenir una enfermedad o trastorno o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente activa de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, sola o en combinación con otros agentes, la cual provee un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejore la profilaxis general o mejore la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Ejemplos de cáncer y condiciones precancerosas incluyen, más no se limita a las descritas en las Patentes U.S. Nos. 6,281,230 y 5,635,517 de Muller et al, en varias solicitudes de Patente U.S. de Zeldis, incluidas las solicitudes Nos. 10/411,649 radicada el 11 de abril de 2003 (*Treatment of Myelodysplastic Syndrome*); 10/438,213 radicada el 15 de mayo de 2003 (*Treatment of Various Types of Cancer*); y 10/411,656 radicada el 11 de abril de 2003 (*Treatment of Myeloproliferative Diseases*). También se incluyen los ejemplos que se describen en PCT/US04/14004, radicada el 5 de mayo de 2004. Todas las anteriores publicaciones se incorporan en esta descripción por referencia.

Ejemplos específicos de cáncer incluyen, más no se limitan a: cánceres de piel, como melanoma; cánceres de: nodo linfático; seno, útero, tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca, cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; pasajes nasales y cánceres asociados con SIDA. Los compuestos son particularmente útiles para el tratamiento de cáncer de sangre y de médula ósea, tales como mieloma y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemia linfoblástica, mielógena, linfocítica y mielocítica. Los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento, prevención o manejo de tumores primarios o metastáticos.

Otros cánceres específicos incluyen, más no se limitan a malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangioperictoma, metástasis cerebral múltiple, multiformas de glioblastoma, glioblastoma, glioma del tallo encefálico, tumor cerebral maligno de prognosis pobre, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplástico, oligodendroglioma anaplástico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C&D, carcinoma colorrectal irreseccionable, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mielobástica aguda de cariotipo, linfoma de Hodgkin, linfoma que no es de Hodgkin, linfoma cutáneo de la célula-T, linfoma cutáneo de la célula-B, linfoma difuso grande de la célula B, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastático (melanoma localizado, incluido más

no limitado a melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma maligno de efusión pleural, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma del tejido blando, escloderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de la célula Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia *ossificans* progresiva, cáncer de próstata refractario hormonal, sarcoma reseccionado de tejido blando de alto riesgo, carcinoma hepatocelular irreseccionable, macroglobulinemia, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma pauciblastico, mieloma indolente, cáncer del tubo de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no-metastático etapa IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma tiroide papilar, carcinoma tiroide folicular, carcinoma tiroide medular y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastático. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o irradiación.

Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con o caracterizados por angiogenesis no deseada incluyen, más no se limitan a enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de retina y rubeosis (neovascularización del ángulo). Ejemplos específicos de enfermedades y trastornos asociados con o caracterizados por angiogenesis no deseada incluyen, más no se limitan a: endometriosis, enfermedad de Crohn, falla cardiaca, falla cardiaca avanzada, deterioro renal, endotoxemia, síndrome de *shock* tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, desgaste, meningitis, fibrosis inducido por sílice, fibrosis inducido por asbestos, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada con malignidad, ataque, *shock* circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome 5q-

Ejemplos de dolor incluyen, más no se limitan a los que se describen en la Solicitud de Patente U.S. No. 10/693,794, radicada el 23 de octubre de 2003, la cual se incorpora en este contexto por referencia. Tipos específicos de dolor incluyen, más no se limitan a dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor combinado de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y dolor post-operativo.

Ejemplos de dolor nociceptivo incluye, más no se limitan a dolores asociados con quemaduras químicas o térmicas, cortes en la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendonitis y dolor miofascial.

Ejemplos de dolor neuropático incluyen, más no se limitan a: CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpáticamente, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia post-traumática, neuralgia trigeminal, neuralgia post-herpética, dolor asociado con cáncer, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor de lesión columna vertebral, dolor post-ataque central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-ataque, neuropatía luética y otras condiciones neuropáticas dolorosas, tales como las inducidas por fármacos como vincristina y velcade.

Tal como se utilizan en este contexto, los términos "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes asociados" significan trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, bien sea espontáneo o provocado, incluidas alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que normalmente es solo medianamente doloroso); dolor desproporcionado al evento provocado (por ej: años de dolor severo luego de un esguince de tobillo); dolor no limitado a una distribución del nervio periférico; y desregulación autonómica (por ej: edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anormalidades en crecimiento del cabello y uñas y ulceración cutánea).

Ejemplos de MD y síndromes asociados incluyen, más no se limitan a los que se describen en la Solicitud de patente U.S. No. 10/669,154, radicada el 30 de octubre de 2003, la cual se incorpora en este contexto por referencia. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a: MD atrófico (seco), MD exudativo (húmedo), maculopatía asociada con la edad (ARM), neovascularización coroide (CNVM), desprendimiento del epitelio del pigmento retinal (PED) y atrofia del epitelio del pigmento retinal (RPE).

Ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, más no se limitan a las que se describen en la Solicitud provisional U.S. No. 60/554,923, radicada el 22 de marzo de 2004, la cual se incorpora en este contexto por referencia. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a queratosis y síntomas asociados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por hipertrofia de la epidermis, acné, y arrugas.

21

Tal como se utiliza en este contexto, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de hipertrofias circunscritas de la capa callosa, incluidas, más no limitadas a: queratosis actínica, queratosis seborréica, queratoacantoma, queratosis *follicularis* (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, *keratosis palmaris et plantaris*), queratosis *pilaris* y queratosis seborréica. El término "queratosis actínica" también se refiere a queratosis senil, queratosis *seniles*, verruga *seniles*, *plana seniles*, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborréica" también se refiere a verruga seborréica, verruga senil o papiloma de la célula basal. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: apariencia áspera, escamas, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en superficies expuestas (como cara, manos, oídos, cuello, piernas y tórax), excrescencias de queratina referidas como callos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentiginas pigmentadas, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión anormal célula-célula, infiltrados inflamatorios densos y prevalencia pequeña de carcinomas de la célula escamosa.

Ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por hipertrofias de la epidermis incluyen, más no se limitan a: cualquier condición, enfermedad o trastorno marcado por la presencia de hipertrofias de la epidermis, incluidas, más no limitadas a infecciones asociadas con el virus de papiloma, queratosis arsénico, signo de Láser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), *trichostasis spinulosa* (TS), eritroqueratodermia *variabilis* (EKV), ictiosis *fetalis* (ictiosis de arlequín), cojinetes de nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, carcinoma de la célula escamosa, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordón, callo cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis *papulosa nigra* (DPN), síndrome epidermal *nevus* (ENS), ictiosis *vulgaris*, *molluscum contagiosum*, *prurigo nodularis* y acantosis *nigricans* (AN).

Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, más no se limitan a las que se describen en la solicitud provisional U.S. No. 60/565,175, radicada el 23 de abril de 2004, la cual se incorpora en este contexto por referencia. Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos asociados. Ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos asociados incluyen, más no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádico; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión

2

arterial pulmonar (PAH); hipertensión de la arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada o relacionada o secundaria a disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular de colágeno, enfermedad congénita del corazón, infección del virus VIH, drogas y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedad congénita del corazón, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de pulmón intersticial, respiración trastornada por sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altitud alta, enfermedad de pulmón neonatal, displasia alveolar-capilar, enfermedad de degranulocitos, otros trastornos de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis pulmonar capilar.

Ejemplos de trastornos asociados con asbestos incluyen, más no se limitan a los que se describen en la solicitud U.S. No. 10/981,189, radicada el 3 de noviembre de 2004, la cual se incorpora en este contexto por referencia. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a: mesotelioma, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, espesamiento pleural difuso, atelectasis redondeada, masas fibróticas y cáncer de pulmón.

Ejemplos de enfermedades parasíticas incluyen, más no se limitan a los que se describen en la solicitud provisional U.S. No. 60/626,975, radicada el 12 de noviembre de 2004, la cual se incorpora en este contexto por referencia. Las enfermedades parasíticas incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, más no limitados a: *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. Parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Tripanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. Parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Tripanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.* y *O. volvulus*. También se incluyen otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos, tales como, más no limitados a: *Babesia bovi*, *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Bestonitia darlingi*,

23

Cytauxzoon felis, *Eimeria* ssp., *Hamondia* ssp., y *Theileria* ssp., Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a: malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amibiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, trichuriasis, ancilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, onococerciasis, filiriasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas animales.

Ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, más no se limitan a los que se describen en la solicitud provisional U.S. No. 60/631,870, radicada el 1 de diciembre de 2004. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a: deficiencia adenosina deaminasa, deficiencia de anticuerpos con Igs normal o elevado, ataxia-tenlangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia Ig con hiper-IgM, supresiones de cadena pesada Ig, deficiencia IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia selectiva subclase IgC, hipogammaglobulinemia transitoria de infancia, síndrome Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia vinculada-X, inmunodeficiencia severa combinada vinculada-X.

Ejemplos de trastornos del SNC incluyen, más no se limitan a los que se describen en la solicitud provisional U.S. No. 60/533,862, radicada el 30 de diciembre de 2003, y en la solicitud no provisional U.S. co-pendiente la cual reclama prioridad a la 60/533,862, ambas incorporadas en este contexto por referencia. Ejemplos específicos incluyen, más 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 perturbaciones de la conciencia que ocurren por un corto periodo de tiempo y trastorno amnésico o deterioros discretos de la memoria que ocurren en ausencia de otros deterioros del sistema nervioso central.

Ejemplos de lesiones del SNC y síndromes asociados incluyen, más no se limitan a los que se describen en la solicitud provisional U.S. No. 60/630,599, radicada el 23 de noviembre de 2004, la cual se incorpora en este contexto por referencia. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a: lesión/daño del SNC y síndromes asociados, incluidos, más no limitados a: lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, concusión, síndrome post-concusión, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidural, epilepsia post-traumática, estado vegetativo crónico, SCI completo, SCI

incompleto, SCI agudo, SCI subagudo, SCI crónico, síndrome del cordón central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome del cordón anterior, síndrome de *conos medullaris*, síndrome *cauda equina*, *shock* neurogénico, *shock* espinal, nivel alterado de la conciencia, dolor de cabeza, náuseas, tmesis, pérdida de la memoria, mareo, diplopia, visión borrosa, inestabilidad emocional, disturbios del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, deterioro del comportamiento, déficit cognitivo y ataque.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, más no se limitan a enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a: VIH, hepatitis, síndrome de *distrés* respiratorio en adultos, enfermedades de reabsorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, *shock* séptico, sepsis, *shock* endotóxico, *shock* hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión de repercusión post-isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad injerto vs. anfitrión, rechazo de injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino inflamado, esclerosis múltiple, eritematosis de lupus sistémico, ENL en lepra, daño por irradiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.

Ejemplos de aterosclerosis y condiciones asociadas incluyen, más no se limitan a las que se describen en la solicitud U.S. No. 09/734,460, radicada el 11 de diciembre de 2000 la cual se incorpora en este contexto por referencia. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a todas las formas de condiciones que impliquen aterosclerosis, incluida restenosis luego de intervención vascular tal como angioplastia, colocación de *stent*, aterectomía e implantación de injertos. La invención contempla todas las formas de intervención vascular, incluidas enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como, más no limitadas a angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea carótida (PTA), injerto de *by-pass* coronario, angioplastia con implante de *stent*, intervención transluminal percutánea periférica de iliaco, arterias femorales o popliteales e intervención quirúrgica que utilice injertos artificiales impregnados. La siguiente tabla presenta una lista de las principales arterias sistémicas que pueden requerir tratamiento, todas las cuales se contemplan en esta invención:

5
20

Arteria	Áreas del cuerpo
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Brazo superior
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celiaca	Se divide en arterias gástrica izquierda, esplénica y hepática.
Carótida común	Cuello
Iliaca común	Se divide en arterias ilíacas externas e internas
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
<i>Pedis</i> dorsal	Pié
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Iliaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendiente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, músculos de las nalgas, útero y vagina.
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra media	Sacro
Ovárica	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peroneal	Pantorrilla
Popliteal	Rodilla
Tibial posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclaviana	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendiente y transversal
Testicular	Testículos
Lunar	Antebrazo

Ejemplos de sueño disfuncional y síndromes asociados incluyen, más no se limitan a los que se describen en la solicitud provisional U.S. No. 60/559,261, radicada el 1 de abril de 2004, la cual se incorpora en este contexto por referencia. Ejemplos específicos incluyen, mas no se limitan a: ronquido, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de pierna inquieta, terrores de sueño, sonambulismo, comida mientras se duerme y sueño disfuncional asociado con condiciones neurológicas o inflamatorias. Condiciones crónicas neurológicas o inflamatorias incluyen, más no se limitan a: Síndrome Complejo de Dolor Regional, dolor crónico de espalda baja, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria) y trastornos neurodegenerativos tales como Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, Enfermedad de Huntington, bradiquinesia, rigidez muscular; tremor de Parkinson, paso de Parkinson, congelamiento del movimiento; depresión; memoria defectuosa a largo plazo, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de sinucleína; atrofas del sistema múltiple; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelar; síndrome de Shy-Drager; enfermedad neurona motora con características de Parkinson; demencia del cuerpo Lewy; trastornos de patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; deterioro cognitivo mediano; enfermedad de Alzheimer con parquisonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad Hallervorden-Spatz; enfermedad Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelar SCA-3; parquisonismo distonia vinculado con X; enfermedad de prión; trastornos hipercinéticos; corea; balismo; temblores de distonia; Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS); trauma del SNC y mioclonos.

Ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos afines incluyen, más no se limita a los que se describen en la solicitud U.S No. 11/004,736, radicada el 2 de diciembre de 2004 la cual se incorpora en este contexto por referencia. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a hemoglobinopatía, anemia deprimocítica y otros trastornos asociados con la diferenciación de células CD34+.

22

Ejemplos de trastornos asociados con $\text{TNF}\alpha$ incluyen, más no se limitan a los que se describen en las publicaciones WO 98/03502 y WO 98/54170, las cuales se incorporan en este contexto en su totalidad. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a: endotoxemia o síndrome de *shock* tóxico; caquexia; síndrome de distrés respiratorio en adultos; enfermedades de resorción ósea como artritis; hipercalcemia; reacción injerto vr. anfitrión; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión de repercusión; infarto del miocardio; ataque; *shock* circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección VIH y SIDA; trastornos asociados con NFkB tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras condiciones artríticas; *shock* séptico, sepsis, *shock* endotóxico, enfermedad injerto vr. anfitrión; enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, eritromatosis lupus sistémico; ENL en lepra, VIH, SIDA e infecciones derivadas en SIDA; trastornos asociados con cAMP tales como *shock* séptico, *shock* endotóxico, *shock* hemodinámica y síndrome de sepsis, lesión de reperfusión post-isquémica; infección mico bacteriana, meningitis, psoriasis, falla cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo a injerto, condiciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por irradiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales como las causadas por virus herpes; conjuntivitis viral o dermatitis atípica.

Las dosis de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona o una sal, solvato estereoisómero o profármaco de lo mismo varían, dependiendo de factores tales como: indicación específica que vaya a ser tratada, evitada o manejada; edad y estado del paciente; y cantidad del segundo agente activo utilizado, si lo hubiere. En términos generales, 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo puede utilizarse en una cantidad entre 0,1 mg y 500 mg por día y puede ajustarse de manera conveniente (por ej: administrar la misma cantidad cada día del tratamiento, periodo de prevención, manejo), en ciclos (por ej: una semana sí, una semana no), o en una cantidad que aumente o disminuya en el curso del tratamiento, prevención o manejo. En otras realizaciones, la dosis puede ser entre 1mg y 300 mg, entre 0,1 mg y 150 mg, entre 1 mg y 200 mg, entre 10 mg y 100 mg, entre 0,1 mg y 50 mg, entre 1 mg y 50 mg, entre 10 mg y 50 mg, entre 20 mg y 30 mg, o entre 1 mg y 20 mg.

29

4.3 SEGUNDOS AGENTES ACTIVOS

4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo puede combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en métodos y composiciones de la invención. Se cree que ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y condiciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo también puede funcionar para aliviar efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos y viceversa.

En los métodos y composiciones de la invención se pueden usar uno o más segundos ingredientes activos. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ej: proteínas) o moléculas pequeñas (por ej: moléculas sintéticas, inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

Ejemplos de agentes activos de moléculas grandes incluyen, más no se limitan a factores de crecimiento hematopoyético, citoquinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (como por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona deacetilasa (como por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteína de choque térmico-90 (como por ej: 17-AAG); inhibidores de quinasa del receptor factor 1 de crecimiento parecido a insulina; inhibidores de quinasa del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (como pre j:, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina; inhibidores aciltransferasa de ácido lisofosfatídico; inhibidores de quinasa I κ B; inhibidores p38MAPK; inhibidores EGFR (como por ej: gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (como por ej: trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (OmnitargTM)); anticuerpos VEGFR (como por ej: bevacizumab (AvastinTM)); inhibidores VEGFR (como por ej: inhibidores de quinasa específicos de flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores P13K (como por ej: wortmannin); inhibidores C-Met (como por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (como por ej: rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF- α .

Segundos compuestos activos específicos que pueden combinarse con los compuestos de esta invención varían dependiendo de la indicación específica que vaya a ser tratada, prevenida o manejada.

2

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o manejo de cáncer, segundos agentes activos incluyen, más no se limitan a: semaxanib; ciclosporin; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicin; aclarrubicin; clorhidrato de acodazol, acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicin; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicin; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicin; batimastat; benzodepa; bicaltumida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesin; sulfato de bleomicin; brequijinar sodio; bropirimina; busulfan; cactinomicin; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatin; carmustin; clorhidrato de carubicin; carzelesin; cedefingol; celecoxib; clorambucil; cirolemicin; cisplatin; cladribina; mesilato de cristanol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicin; clorhidrato de daunorrubicin; decitabina; dexormaplatin; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicin; clorhidrato de doxorubicin; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicin; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucin; enloplatin; enpromato; epiropidina; clorhidrato de epirubicin; erbulozol; clorhidrato de esorubicin; estramustina; fosfato sodio de estramustina; etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; fluorocitabina; fosquidona; fostriecin sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiiurea; clorhidrato de idarrubicin; ifosfamida; ilmofofina; iproplatin; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liároslo; lometrexol sodio; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcin; mitocromin; mitogilin; mitomalcin; mitomicin; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamycin; ormaplatin; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicin; pentamustina; sulfato de peplomicin; perfosfamida; pipobroman, piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicin; plomestano; porfimer sodio; porfiomicin, prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicin; clorhidrato de puomicin; pirazofurin; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sodio, esparsomicin; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatin; estreptonigrin; estreptozocin; sulofenur; talisomicin; tecogalan sodio; taxotere; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; clucoronato de trimetrexato; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracil; uredepa; vapretida; verteporfin; sulfato

de vinblatina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorrelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatin; zinostatin y clorhidrato de zurubicin.

Otros segundos agentes incluyen, mas no se limitan a: 20-epi-1,2,5 dihidroxivitamin D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarrubicin; acilfulveno; adecipenol; adezelesin; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrrubicin; amsacrina; anagrelida; anastrozol; adrografolida; inhibidores de angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogénica anti-dorsalizante; carcinoma antiandrógeno prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; afidicolin glicinato; moduladores del gen apoptosis, reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastin 1; axinastin 2; axinastin 3; azasetron; azatoxin; azatirosina; derivados de baccatin III, balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de lactam beta; beta-aletina; betaclamicin B; ácido botulínico; inhibidor de bFGF; bicaltumida; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafida; bistrateno A; bizelesin; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostin C; derivados de camptotecin; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesin; inhibidores de caseina quinasa (ICOS); castanospermina; cedropin B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirin; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicin A; colismicin B; combrestastatin A4; análogo de combrestatin; conagenin; crambescidin 816; cristanol; criptoficin 8; derivados de criptoficin A; curacin A; ciclopentatraquinonas; cicloplatam; cipemycin; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatin; dacliximab; decitabina; dehidrodidemin B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemin B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol 9-; dioxamicin; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicin SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicin; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicin; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustina; gadolinio texafirin; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de flutastona; hepsulfam; heregulin; hexametilen

31

bisacetamida; hipericin; ácido ibandrónico; idarrubicin; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleeved®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor factor-1 de crecimiento parecido a insulina; agonistas de interferon; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicin; ipomeanol, 4-; iroplacto; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplaquinolida; kahalalide F; lamellarin-N triacetato; lanreotida; leinamicin; lenograstrim; sulfato de lentinan; leptolstatin; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferon alfa leucocito; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelin; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lissoclinamida 7; lobaplatin; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxorribina; lurtotecan; lutecio texafirin; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; mannostatin A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisin; inhibidores de matriz metaloproteinasa; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicin; mitonafida; saporin de factor de crecimiento mitotoxin fibroblasto; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux; gonadotrofina coriónica humana; célula monofosforil lípida A+miobacterium sk; mopidamol; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas sustituidas-N; nafarelin; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorrubicin; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicin; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nítrógeno; nitrulin; oblimersen (Genasens®); O⁶-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracin; inductor de citoquina oral; ormaplatin; osaterona; oxaliplatin; oxaunomicin; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palaumina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico, panaxitriol; panomifeno; parabactin; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato sodio; pentostatin; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinocinina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador de plasminogeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; sodio profimer; porfiromicin; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandin J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C; microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleosida fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado polioxietilen de hemoglobina piridoxilada; antagonistas

raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de transferasa de propina ras farnesil; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina demetilada; renio Re 186 etidronato; rozoxin; ribozimas; retinamida RII; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; mimético de Sdi 1; semustina, inhibidor derivado de senescenso; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de transducción de señal; sizofran; sobuzoxano; borocaptto sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína ligante de somatomedin; sonermin; ácido esparfósico; espicamicin D; espiromustina; esplenopentin; espongistatin 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisin; sulfinosina; antagonista péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; talimustina; metioruro de tamoxifen; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sodio; tegafur; telaurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfin; teniposida; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocolarina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasin; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimuladora de tiroide; etil estaño etiopurpurin, tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; inhibidores de translación; tretinoin; triacetiluridina; tricirribina; trimetrexato; triptorelin; tropisetron; turosterida; inhibidores de quinasa de tirosina; trifostinas; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporeotida; variolin B; velaresol; veramina; verdins; verteprofin; vinorelbina; vinxaltina; vitaxin; vorozol; zanoterona; zeniplatin; zilascorb y estilamero de zinostatin.

Segundos agentes activos específicos incluyen, más no se limitan a: 2-metoxiestradiol, telomestatin, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (como por ej: TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporin, etanercept, doxicilina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celcoxib, melfalan dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolimida, etoposida, ciclofosfamida, temodar, carboplatin, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotero, fluorouracil, leucovorin, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferon alfa, interferon alfa pegilado (por ej: PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarrabina, carboplatin, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico; vincristina; doxirrubicin (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicin, fosfato de estramustina sódica (Emcyt®), sulindac y etoposida.

Igualmente, ejemplos de segundos agentes específicos según las indicaciones que vayan a ser tratadas, prevenidas o manejadas se pueden encontrar en las siguientes referencias, cuyo contenido se incorpora en este contexto en su totalidad: Patentes U.S. Nos. 6,281,230 y 5,635,517; Solicitudes U.S. Nos. 10/411,649, 10/483,213, 10/411,656, 10/693,794, 10/699,154 y 10/981,189; y en las solicitudes provisionales U.S. Nos. 60/554,923, 60/565,172, 60/626,975, 60/630,599, 60/631,870 y 60/533,862.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo del dolor incluyen, más no se limitan a productos terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir dolor tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos; analgésicos opioides, antiinflamatorios; inhibidores cox-2; agentes inmunomoduladores; agonistas o antagonistas del receptor alfa adrenérgico, agentes inmunosupresores; corticosteroides, oxígeno hiperbárico, cetamina, otros agentes anestésicos, antagonistas NMDA y otros productos terapéuticos que se encuentran, por ejemplo en la publicación *Physician's Desk Reference* 2003. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a acetato de ácido salicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, cetamina, gabapentin (Neurotin®), fenitoin (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valpróico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvin, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, cerorolac (Acular®), tirocalcitonin, dimetilsulfóxido (DMOS), clonidina (Catapress®), bretilio, cetanserín, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaina, lidocaina, acetaminofen, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepin (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropion (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, ziconotida, cetamina, dextrometorfan, benzodiacepinas, baclofen, tizanidina y fenoizibenzamina.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de MD y síndromes afines incluyen, más no se limitan a; esteroide, sensibilizador de luz, integrina, antioxidante, interferon, derivado de xantina, hormona del crecimiento; factor neurotrófico, regulador de neovascularización, anticuerpo anti-VEGF, prostaglandin, antibiótico, fitoestrógeno, compuesto antiinflamatorio o compuesto antiangiogenesis, o una combinación de lo anterior. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a:

verteporfin, purlitin, esteroide angiostático, rhuFab, interferon-2 α , pentoxifilina, etipourpurina estaño; motexafina luteo, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16, 17-1-metiletilidenebis(oxi)pregna-1,4-diene-3,20-diona, latanoprost (ver Patente U.S. No. 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicin y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes U.S. Nos. 6,218,369 y 6,015,803), genistein, genistin, 6'-O-Mal genistin, 6'-O-Ac genistin, daidzein, daidzin, 6'-O-Mal daidzein, 6'-O-Ac daidzin, glicitein, glicitin, 6'-O-Mal glicitin, biocanin A, formononetin (Patente U.S. No. 6,001,368), triamcinolona acetomida, dexametasona (Patente U.S. No. 5,770,589), talidomida, glutaniona (Patente U.S. No. 5,632,984), factor de crecimiento fibroblasto básico (bFGF), factor del crecimiento de transformación b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor del activador de plasminogen tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyeteck Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Las anteriores referencias se incorporan en su totalidad en este contexto.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades de la piel, incluyen, más no se limitan a: agentes ceratolíticos, retinoides, ácidos α -hidroxi, antibióticos, colágeno, botulino toxina, interferon e inmunomoduladores. Agentes específicos incluyen, más no se limitan a: 5-fluorouracil, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, úrea, tretinoin, isotretinoin, antibióticos, colágeno, toxina de botulino, interferon, corticosteroide, ácido transretinóico y colágenos tales como colágeno placentar humano, colágeno placentar animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de hipertensión pulmonar y trastornos afines incluyen, más no se limitan a: anticoagulantes, diuréticos, glicosidas cardíacas, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelio, inhibidores de fosfodiesterasa (por ej: inhibidores PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de lípido, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos para reducir la presión arterial pulmonar. Ejemplos específicos incluye, más no se limitan a warfarina (Coumadin®), agente diurético, glicosida cardíaca, digoxin-oxígeno, diltiazem, nifedipina, vasodilatador tal como prostaciclina (por ej: prostaglandin I₂ (PGI₂), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatin (Zocor®), omapatrilat

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

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos asociados con asbestos incluyen, más no se limitan a: antraciclina, platino, agente de alquilación oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclosfosfamida, temodar, carboplatin, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, taxotero, irinotecan, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatin, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetazol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicin (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicin, bleomicin, hialuronidasa, mitomicin C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades parasíticas incluyen, más no se limitan a: cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxicilina, clindamicin, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxidloroquina, proguanil, atovacuona, azitromicin, suramin, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericin B, compuestos antimonio pentavalentes (por ej: estiboglucuronato sódico), interferon gamma, itraconazol, combinación de promastigotos muertos y BCG, leucovorin, corticosteroides, sulfonamida, espiramicin, IgC (serología) trimetoprim y sulfametoxazol.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos de inmunodeficiencia incluye, más no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, sin limitar a: ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, canamicina y eritromicina; antivirales tales como, más no limitados a: amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirin; inmunoglobulina; plasma; fármacos realzadores inmunológicos, tales como, más no limitados a levamisol e isoprinosina; biológicos tales como, más no limitados a: gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, más no limitadas a tiroideas; y otros agentes inmunológicos tales como, más no limitados a estimuladores de la célula B (por ej: BAFF/Blas), citoquinas (ej: IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ej: TGF- α), antibióticos (por ej: anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contengan motivos CpG no metilados (por ej: TCGTCGTTTT GTCGTTTGTCTGTT) y vacunas (por ej. Vacunas péptidas virales y tumorales).

30

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos del SNC incluyen, más no se limitan a: agonista o antagonista de dopamina, tales como, más no limitados a: Levodopa L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina; carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; inhibidor MAO, tal como, más no limitado a: iproniazid, clorgilina, fenlzinga e isocarboxazid; inhibidor COMT, tal como, más no limitado a: tolcapona y entacapona; inhibidor de colinesterasa, tal como, más no limitado a: salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina; bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina; cloruro de ambenomin, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxim, endrofonio, piridostigmina y demecario; agente antiinflamatorio, tal como, más no limitado a: naproxen sódico, diclofenaco sódico, potasio de diclofenaco, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, rofecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales doradas, Globulina Inmune Rho-D, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tometina, ceterolac, diclofenaco, flubiprofen, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifentabutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico dorado, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, provenecid, sulfipirazona y benzobromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, más no limitado a: metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metaltal, metopimazina, nabilona, oxipendil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tiorperazina, tioproperazina, tropisetron y mezcla de lo anterior.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de lesiones del SNC y síndromes afines incluyen, más no se limitan a: agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresivos, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaqueta, antimicóticos, antidepresivos, benzodiacepinas, buspirona,

amantadita y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en pacientes con lesión/daño del SNC y síndromes afines. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a: esteroides (por ej: glucocorticoides, tales como, más no limitados a: metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluidos, más no limitados a: naproxen sodio, diclofenaco sodio, diclofenaco potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabuetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales doradas, Globulina Inmune RH₀-D, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacin, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sodio, tolmetin, cetorolac, diclofenaco, flurbiprofen, oxaproxin, proxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico dorado, auranofin, metotrexato, clochicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona; un análogo cAMP que incluye, más no se limita a: db-cAMP; un agente que comprende un fármaco metilfenidato el cual comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato y una mezcla de lo mismo; y un agente diurético tal como, más no limitado a: manitol, furosemida, glicerol y úrea.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de sueño disfuncional y síndromes afines incluyen, más no se limitan a: agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de reingestión de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentin, pregabalin, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam; topiramato), un agente antiaritmico, un agente bloqueador de canal de sodio, un inhibidor selectivo de mediador inflamatorio, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en la terapia del sueño. Ejemplos específicos incluyen, más no se limitan a: Neurontin, oxicontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, caramazepina, Levocopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, terabenazina, benzotropina, pargilina, fenodolpam mesilato, cabergolina, pramipexol, diclorhidrato, ropinorol, clorhidrato de amantadita, clorhidrato de selegilina, carbidopa, pergolida mesilato, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorglina, fenelzina, isocarboxazid, tolcapona, entacapona, fisostigmina salicilato, fisostigmina sulfato, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil

monoxim, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxen sodio, diclofenaco sodio, diclofenaco potasio, celecoxib, sulindac, oxaproxin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales doradas, Globulina Inmune RH₀-D, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacin, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sodio, tolmetin, cetorolac, diclofenaco, flurbiprofen, oxaproxin, proxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico dorado, auranofin, metotrexato, clochicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondasetron, granisetron, hidroxizina, acetilleucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidranato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron y una mezcla de lo anterior.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de hemoglobinopatía y trastornos afines incluyen, más no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluida la IL-II recombinante ("rIL2") y canaripox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferon alfa-2 a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-1 a e interferon gamma-1 b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; HEMOXINTM (NIPRISANTM); ver Patente U.S. No. 5,800,819); antagonistas del canal Gardos tales como clotrimazol y derivados de triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de sangre tal como HemospanTM o HemospanTM PS (Sangart).

La administración de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo y segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir de manera simultánea o secuencial por la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una ruta de administración en particular empleada para un agente activo en particular dependerá del agente activo en sí (por ej: si puede administrarse oralmente sin descomponerse antes de ingresar al corriente sanguíneo) y la enfermedad que se vaya a tratar. Una ruta de administración

preferida para los compuestos de esta invención es la vía oral. Las personas versadas en la técnica conocen las rutas de administración preferidas para los segundos agentes activos o ingredientes de la invención. Ver por ej: *Physicians' Desk Reference*, 1775-1760 (56th, ed. 2002).

En una realización de la invención, el segundo agente activo es administrado por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad entre 1 y 1000 mg, entre 5 y 500 mg, entre 10 y 350 mg, o entre 50 y 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico que se use, el tipo de enfermedad que esté siendo tratada o manejada, la gravedad y etapa de la enfermedad, y la(s) cantidad(es) de compuestos de la invención y otros agentes activos opcionales administrados simultáneamente al paciente.

Tal como se describe en otro lugar en este contexto, la invención abarca un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o indeseados asociados con terapia convencional, incluidos, más no limitados a: cirugía, quimioterapia, terapia de irradiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos de la invención y otros ingredientes activos pueden ser administrados a un paciente ante, durante o después de que se presente el efecto adverso asociado con la terapia convencional.

4.4 TERAPIA POR CICLOS

En algunas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos de la invención son administrados por ciclos al paciente. La terapia por ciclos implica la administración de un agente activo por un periodo de tiempo, seguida por un descanso de cierto periodo y repetir esta administración secuencial. La terapia por ciclos puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

Como consecuencia, en una realización específica de la invención, un compuesto de la invención es administrado diariamente en dosis unitarias o divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un periodo de descanso entre una o dos semanas. La invención permite además que se aumente la frecuencia, el número y la longitud de los ciclos de dosificación. Por ello, otra realización específica de la invención abarca la administración de un compuesto de la invención por más ciclos de los típicos cuando se administra solo. Aún en otra realización específica de la invención, se administra un compuesto de la invención

por un mayor número de ciclos que los que típicamente causarían toxicidad por limitación de dosis en un paciente a quien no se le administre un segundo ingrediente activo.

En una realización, un compuesto de la invención es administrado diariamente y continuamente durante tres o cuatro semanas a una dosis de entre 0,1 mg y 500 mg por día, seguido por un receso de una o dos semanas. En otras realizaciones, la dosis puede ser entre 1mg y 300 mg, entre 0,1 mg y 150 mg, entre 1 mg y 200 mg, entre 10 mg y 100 mg, entre 0,1 mg y 50 mg, entre 1 mg y 50 mg, entre 10 mg y 50 mg, entre 20 mg y 30 mg, o entre 1 mg y 20 mg, seguida por un receso.

En una realización de la invención, un compuesto de la invención y un segundo ingrediente activo son administrados por vía oral, administrándose el compuesto de la invención de 30 a 60 minutos antes de administrar el segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra realización de la invención, la combinación de un compuesto de la invención y un segundo ingrediente activo es administrado por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo.

Típicamente, el número de ciclos durante los cuales el tratamiento combinado es administrado a un paciente será entre uno y 24 ciclos, más típicamente, entre dos y 16 ciclos, y aún más típicamente, entre cuatro y 3 ciclos.

4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en la preparación de formas de dosificación individual, sola o unitaria. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención comprenden un compuesto de la invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención pueden comprender además uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. La Sección 4.3 anterior menciona ejemplos de segundos ingredientes opcionales o ingredientes adicionales y activos.

Las formas de dosificación unitarias de la invención son indicadas para administración oral, mucosa (por ej: nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal),

parenteral (por ej: subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ej: gotas ópticas u otras preparaciones oftálmicas), transdermal o transcutánea a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, más no se limitan a: tabletas, comprimidos, cápsulas, como cápsulas de gelatina blanda; sobres; píldoras, dispersiones, supositorios, polvos, aerosoles (por ej: inhaladores nasales); geles, formas de dosificación líquida para administración oral a un paciente, incluidas suspensiones (por ej: suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones aceite en agua o emulsiones agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para administración parenteral a un paciente, incluyen: gotas ópticas u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (por ej: sólidos cristalinos o amorfos) que puedan reconstituirse para proveer formas de dosificación líquida adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación que se utilice en el tratamiento agudo de una enfermedad podrá contener cantidades más grandes de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación que se utilice en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Igualmente, una forma de dosificación parenteral podrá contener cantidades más pequeñas de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral que se utilice para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que formas de dosificación específica que abarca esta invención variarán de una a otra serán fácilmente aparentes para las personas versadas en la técnica. *Ver por ej: Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18 ed. Mack Publishing, Easton PA (1990).

Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Las personas versadas en la técnica de la farmacia conocen muy bien excipientes adecuados, y en esta descripción se proveen ejemplos de este tipo de excipientes. Si un excipiente en particular es indicado para ser incorporado en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una serie de factores conocidos en la técnica incluidos, más no limitados al modo en 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 uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente en particular también podrá depender de los ingredientes activos específicos que tenga la forma de dosificación. Por ejemplo,

la descomposición de algunos ingredientes activos podrá ser acelerada por algunos excipientes como lactosa, o cuando se exponen a agua. Ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a este tipo de descomposición acelerada. Por lo tanto, esta invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, o casi nada, lactosa y otros mono o di-sacáridos. Tal como se utiliza en este contexto, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar en forma sustancial la tasa de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones libres de lactosa de la invención pueden comprender excipientes conocidos en la técnica y que aparecen, por ejemplo en *U.S. Pharmacopeia* (USP) 25-NF-20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un ligante/rellenador y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Formas de dosificación preferidas libres de lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado y estearato de magnesio.

Esta invención abarca además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprende ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ej: 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio para estimular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida útil o la estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Ver por ej: Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª. Ed. Marcel Dekker, NY, NY, 1995 pags 379-380. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por ello, el efecto de agua en una formulación puede tener gran significado ya que la humedad se encuentra habitualmente durante los procesos de manufactura, manejo, empaque, almacenamiento, embarque y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención pueden prepararse mediante el uso de ingredientes anhidros o de humedad baja y condiciones de humedad baja. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprendan lactosa y al menos un ingrediente activo que comprenda una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera contacto sustancial con humedad durante el proceso de manufactura, empaque y/o almacenamiento.

Se debe preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de modo que se mantenga la naturaleza anhidra. Por lo tanto, las composiciones anhidras son empacadas, preferiblemente, utilizando materiales conocidos que eviten exposición al agua de modo que puedan ser incluidas en *kits* adecuados de formulación. Ejemplos de empaques indicados incluyen, más no se limitan a: láminas de aluminio herméticamente selladas, contenedores de dosis unitaria (por ej: frascos), empaques de burbuja y empaques de bandas.

La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprende uno o más compuestos que reducen la tasa mediante la cual se descompondrá un ingrediente activo. Estos compuestos, los cuales se refieren en este contexto como "estabilizadores" incluyen, más no se limitan a: antioxidantes como ácido ascórbico, amortiguadores de pH, o amortiguadores de sal.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, más no limitados a la ruta en que es administrada a los pacientes. Sin embargo, formas de dosificación típica de la invención comprenden un compuesto de la invención en una cantidad entre 0,10 y 500 mg. Formas de dosificación típica comprenden un compuesto de la invención en una cantidad entre 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 mg.

Formas de dosificación típica comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad entre 1 y 1000 mg, entre 5 y 500 mg, entre 10 y 350 mg, o entre 50 y 200 mg. Obviamente, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico que se use, el tipo de cáncer que esté siendo tratado o manejado y la(s) cantidad(es) de un compuesto de la invención y cualquier otro agente activo adicional opcional administrado simultáneamente al paciente.

4.5.1 FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL

Las composiciones farmacéuticas que son indicadas para administración oral pueden presentarse en formas de dosificación distintas, tales como, más no limitadas a tabletas (por ej: tabletas masticables), cápsulas comprimidos y líquidos (por ej: jarabes con sabores). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse por métodos de farmacia que conocen bien las personas versadas en la técnica. Ver

generalmente, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18 ed. Mack Publishing, Easton, PA (1990).

44

Las formas típicas de dosificación oral de la invención se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas convencionales de formar compuestos farmacéuticos. Los excipientes pueden tener una gran variedad de formas dependiendo del modo de preparación deseada para administración. Por ejemplo, excipientes indicados para uso en formas de dosificación líquida oral o aerosol incluyen, más no se limitan a: agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saboreantes, preservativos y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes indicados para uso en formas de dosificación oral sólida (por ej: polvos, tabletas, cápsulas y comprimidos) incluyen, más no se limitan a: almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes y agentes desintegrantes.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más aconsejables, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación son preparadas de manera uniforme e íntima mezclando los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego formando el producto a la presentación deseada.

Por ejemplo, una tableta puede prepararse mediante compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos de forma que fluyan libremente, como polvo o gránulos, y opcionalmente mezclarlas con un excipiente. Las tabletas moldeadas pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que pueden utilizarse en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, más no se limitan a: ligantes, rellenos, reintegrantes y lubricantes. Ligantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, más no se limitan a: maíz, almidón, almidón de papa y otros almidones, gelatina, gomas sintéticas y naturales, tales como acacia, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ej: etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa calcio, sodio carboximetil celulosa),

polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metil celulosa (ej: Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de lo anterior.

Formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, más no se limitan a los materiales comerciales conocidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL-RC-581, AVICEL-PH-105 (de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook PA) y mezclas de lo anterior. Un ligante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y sodio carboximetil celulosa que se vende como AVICEL-PH-103TM y Almidón 15 LM.

Ejemplos de rellenos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que se describen aquí incluyen, más no se limitan a: talco, carbonato de calcio (por ej: gránulos o polvo) celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de lo anterior. El ligante o relleno en las composiciones farmacéuticas de la invención está presente típicamente entre 50 y 99% por peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

En esta invención se usan desintegrantes para proveer tabletas que se desintegren cuando se expongan a un ambiente acuoso. Las tabletas que contengan demasiado desintegrante se pueden desintegrar durante su almacenamiento, mientras las que contengan muy poco desintegrante pueden no desintegrarse a una tasa deseada o bajo las condiciones deseadas. Por ello, se debe usar una cantidad suficiente de desintegrante que no sea demasiado ni muy poco como para que altere en detrimento la liberación de los ingredientes activos para usar las formas de dosificación oral sólida de la invención. La cantidad de desintegrante que se use variará según el tipo de formulación y las personas versadas en la técnica lo pueden discernir fácilmente. Composiciones farmacéuticas típicas comprenden entre 0,5 y 15% por peso de desintegrante, preferiblemente entre 1 y 5% por peso de desintegrante.

Los desintegrantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas formas de dosificación de la invención incluyen, más no se limitan a: agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sodio, croscovidona, polacrilin potasio, glicolato de almidón sódico, almidón de papa o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosa, gomas y mezclas de lo anterior.

46

Los lubricantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, más no se limitan a: estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral liviano, glicerina, sorbitol, manitol, polietilen glicol, otros glicoles, ácido esteárico, sodio lauril sulfato, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ej: aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soya), estearato de cinc, etil oleato, etil laureato, agar y mezclas de lo anterior. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo: un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (comercializado por Degusta Co. Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de Silicon pirogénico comercializado por Cabot Co. Boston, MA) y mezclas de lo anterior. Si se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad inferior a 1% por peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación a las cuales se incorporan.

4.5.2 FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA.

Los ingredientes activos de la invención pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de entrega que conocen bien las personas versadas en la técnica. Ejemplos incluyen, más no se limitan a los que se describen en las Patentes U.S. 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 en este contexto por referencia. Estas formas de dosificación pueden usarse 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 multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de lo anterior para proveer el perfil de liberación deseado en variadas proporciones. Formulaciones adecuadas de liberación controlada que conocen las personas versadas en la técnica, incluidas las que se describen aquí, pueden seleccionarse fácilmente para con los ingredientes activos de la invención. De este modo, la invención abarca formas de dosis unitarias indicadas para administración oral, tales como, más no limitadas a: tabletas, cápsulas, tabletas de gel y comprimidos adaptadas para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia del fármaco lo cual se logra por sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación

controlada diseñada de manera óptica para tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia del fármaco empleada para curar o controlar la condición en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de formulaciones de liberación controlada incluyen actividad ampliada del fármaco, frecuencia de dosificación reducida y aumento de cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de comienzo de la acción u otras características, tales como niveles sanguíneos del fármaco, y de este modo afectar la incidencia de efectos secundarios (es decir, adversos).

Formulaciones de liberación más controlada son diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que reduzca rápidamente el efecto terapéutico deseado, y libere de manera gradual y continua las otras cantidades del fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un mayor periodo de tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma de dosificación a una tasa que reemplace la cantidad de fármaco que está siendo metabolizado y excretado del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse por varias condiciones incluidos, más no limitados a pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

4.5.3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARENTERAL

Formas de dosificación parenteral pueden administrarse a paciente por varias rutas incluidas, más no limitadas a: subcutánea, intravenosa (incluida inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente evita el contacto con las defensas naturales de los pacientes contra contaminantes, preferiblemente, las formas de dosificación parenteral son preferiblemente estériles o que puedan ser esterilizadas antes de ser administradas a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluye, más no se limita a: soluciones listas para ser inyectadas, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Las personas versadas en la técnica saben cuales son los vehículos adecuados que pueden usarse para proveer las formas de dosificación parenteral de la invención. Ejemplos de estos vehículos incluyen, más no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos, tales como, más no limitados a: inyección de cloruro de sodio, inyección Ringer, inyección de dextrosa, inyección dextrosa y cloruro de sodio e inyección Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como, más no limitados a: alcohol etílico, polietilen glicol y propilen glicol; y

vehículos no acuosos tales como, más no limitados a aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de ajonjolí, etil oleato, isopropil miristato y bencil benzoato.

Compuestos que aumenten la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos que se describen aquí también pueden ser incorporados en las formas de dosificación parenteral de la invención. Por ejemplo, se puede usar ciclodextrin y sus derivados para aumentar la solubilidad de un compuesto inmunomodulador de la invención y sus derivados. *Ver por ej:* Patente U.S. No. 5,134,127, la cual se incorpora en este contexto por referencia.

4.5.4 FORMAS DE DOSIFICACIÓN TÓPICA Y MUCOSA

Formas de dosificación tópica y mucosa de la invención incluyen, más no se limitan a: aerosoles, aspersiones, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas ópticas u otras preparaciones oftálmicas u otras formas conocidas en la técnica. *Ver por ej:* *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16 y 18 ed. Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e *Introduction to Pharmaceutical dosage Forms*, 4 ed. Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Formas de dosificación indicadas para el tratamiento de tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

Las personas versadas en la técnica conocen bien los excipientes adecuados (como vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proveer formas de dosificación tópica y mucosa y dependen del tejido en particular a la que se aplicará la composición. Teniendo en cuenta esto, excipientes típicos incluyen, más no se limitan a: agua, acetona, etanol, etilen glicol, propilen glicol, butano-1,3-diol, isopropil miristato, isopropil palmitato, aceite mineral y mezclas de lo anterior para formar soluciones, emulsiones o geles, que no sean tóxicos y que sean farmacéuticamente aceptables. Si se desea, a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación también se les pueden agregar humectantes. En la técnica se conocen ejemplos de dichos ingredientes adicionales. *Ver por:* *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16 y 18 ed. Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar la entrega de uno o más ingredientes activos. Igualmente, la polaridad de un vehículo solvente, su resistencia iónica o tonicidad también pueden ajustarse para mejorar la entrega. A las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación también se les puede agregar compuestos

tales como estearatos con el fin de alterar de manera provechosa la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos con el fin de mejorar la entrega. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lípido para la formulación, como agente emulsificante o surfactante, y como agente para mejorar la entrega o la penetración. Para ajustar aun más las propiedades de la composición resultante se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos.

4.5.5 KITS

Típicamente, los ingredientes activos de la invención preferiblemente no son administrados a un paciente al mismo tiempo o por la misma ruta de administración. Por lo tanto, esta invención abarca kits que cuando son utilizados por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades indicadas de ingredientes activos a un paciente.

Un kit típico de la invención comprende una forma de dosificación de un compuesto de la invención. Los kits que abarcan esta invención pueden comprender también ingredientes activos adicionales tales como oblimersen (Genasense®), melfalan, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecan, dacarbazina, irinotecan taxotero, IFN, inhibidor de COX-2 pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, ninorrelbina, isotretinoína, ácido 13 cis-retinóico, o un mutante o farmacológicamente activo o derivado de lo mismo, o una combinación de lo anterior. Ejemplos de los ingredientes activos adicionales incluye, más no se limitan a los que se describen en este contexto (*ver por ej* : sección 4.3)

Los kits de la invención pueden comprender dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de dichos dispositivos incluyen, más no se limitan a: jeringas; bolsas, parches e inhaladores.

Los kits de la invención pueden contener además células o sangre para trasplante como vehículos farmacéuticamente aceptables que puedan utilizarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se provee un ingrediente activo en forma sólida que deba ser reconstituida para administración parenteral, el kit puede comprender un contenedor hermético de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo pueda disolverse para formar una solución estéril libre de material particulado que sea adecuada para administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, más no se limita a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, más no

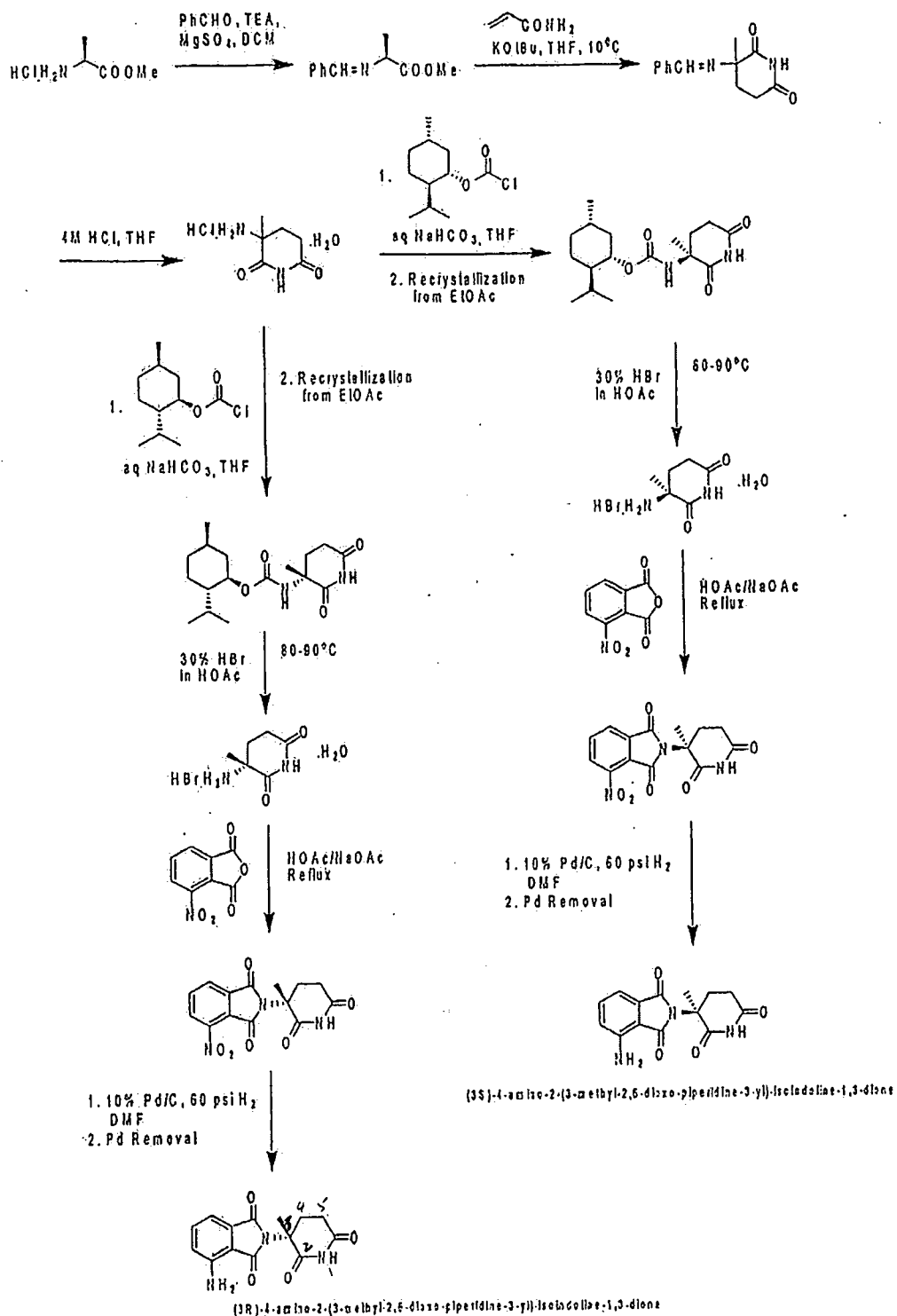
limitados a: inyección de cloruro de sodio, inyección Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como, más no limitados a: alcohol etílico, polietilen glicol y polipropilen glicol; y vehículos no acuosos tales como, más no limitados a aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de ajonjolí, etil oleato, isopropil miristato y bencil benzoato.

5. EJEMPLOS

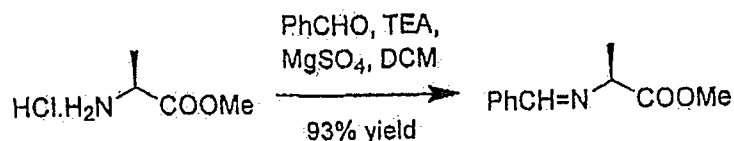
Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran algunas realizaciones de la invención.

5.1 SÍNTESIS DE ESTEREOISÓMEROS DE 4-AMINO-2-(3-METIL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-ISOINDOL-1,3-DIONA

Los estereoisómeros de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



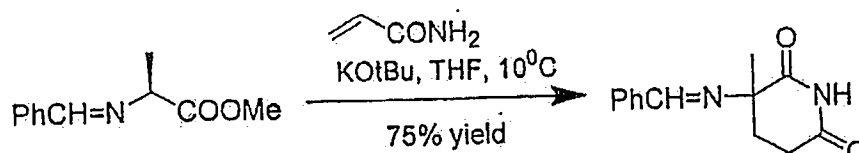
5.1.1 2-(Bencilideneamino)-Metil éster de Ácido Propiónico



A una suspensión de clorhidrato de L-alanin metil éster (125,0 g, 895 mmol) y sulfato de magnesio (75,0 g) en diclorometano (DCM, 1250 mL) se agregó TEA (150 mL, 1,076 mmol) durante 10 minutos, seguida por una adición de

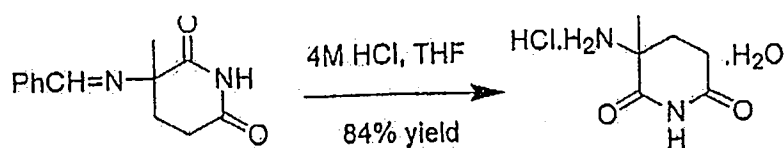
benzaldehído (91,0 mL, 895 mmol) durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente de un día para otro y se filtró, el sólido se lavó con DCM (250 mL). La solución DCM se lavó con agua (3 x 500 mL) y se concentró para dar 150,9 g (93% de producto crudo) del producto como un aceite café: ^1H NMR (CDCl_3): 8.32 (s, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 3H), 4.12-4.21 (q-1H), 3.75 (s, 3H), 1.53 (d, 3H).

5.1.2 3-(Bencilideneamino)-3-Metilpiperidin-2,6-diona



A una solución de 2-(bencilideneamino)-ácido propiónico metil éster (61,1 g, 325 mmol) y acrilamida (34,7 g, 488 mmol) en THF (1,250 mL) se agregó KOtBu (40.2 g, 95% pureza, 341 mmol) en porciones durante 25 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 5°C. La mezcla de la reacción se agitó a 0°C por otros 15 minutos luego de la adición de KOtBu. Luego se agregó NH_4Cl sólido en porciones (20,0 g, 341 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C por otros 5 minutos. La mezcla resultante se extinguió con agua hielo-frío (1,250 mL) y se concentró para remover ~1,3 L de destilado. Se filtró la mezcla de la reacción y el sólido se lavó con agua (3 x 310 mL). El producto se secó al vacío a 45°C de un día para otro, dando 55,8 g (75%) del producto como un sólido blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.86 (2, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.34-7.84 (m, 5H), 2.03-2.77 (m, 4H) 1.43 (s, 3H).

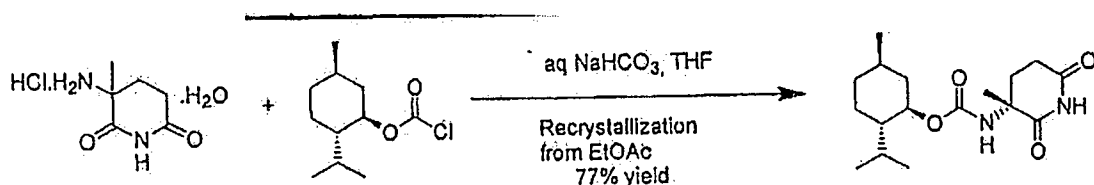
5.1.3 3-Amino-3-Metilpiperidina-2,6-Diona Clorhidrato de Monohidrato



A una solución de 3-(bencilideneamino)-3-metilpiperidin-2,6-diona (52,0 g, 226 mmol) en THF (520 mL) se agregó por gotas 4M de HCl acuoso (68,0 mL, 272 mmol), manteniendo al mismo tiempo la temperatura de la reacción entre 3-10°C. Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por otras 3 horas. El filtro se recogió mediante filtración al vacío y se lavó con THF (2x100mL). El producto se secó al vacío a 50°C de un día para otro, proporcionando 38,2 g (84%) del producto como un sólido blanco hueso. m.p. 292-

294°C. ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.27 (s, 1H), 8.87 (s, 3H), 2.58-2.87 (m, 2H), 2.08-2.33 (m, 2H), 1.54 (s, 3H). Calc. Para $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{C}_1\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,95\text{H}_2\text{O}$: C, 36.82; H, 6.64; N, 14.31. Se encontró: C, 37.25; H, 6.52; N, 13.82.

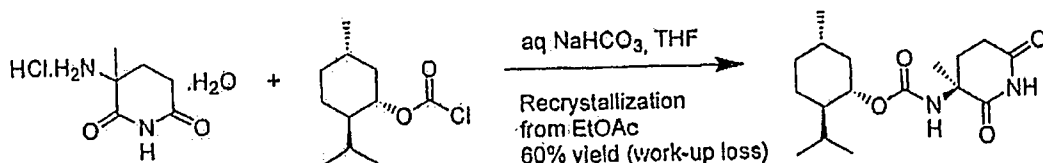
5.1.4 (3R)-(3-Metil-2,6-Dioxopiperidin-3-il)-Ácido Carbámico 2-Isopropil-5-Metilciclohexil Éster.



A una suspensión de 3-amino-3-metilpiperidin-2,6-diona-clorhidrato monohidrato (5,68 g, 28,9 mmol) en una mezcla de agua (30 mL) y THF (30 mL) se agregó (-)-metil cloroformato (6,4 mL, 29,8 mmol) a 0°C. A la mezcla de reacción que resultó se le agregó por porciones NaHCO_3 (10,1 g, 120,0 mmol) durante 5 minutos manteniendo la temperatura de la reacción a 0-5°C. Luego de la adición de NaHCO_3 , la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y por otras 5 horas a temperatura ambiente antes de que se agregara (-)-mentil cloroformato (2,0 mL, 9,3 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente de un día para otro, se extinguió con agua (30 mL) y se concentró para remover ~ 30 mL de un destilado. La mezcla luego se filtró y el sólido se lavó con agua (3x15 mL) y hexano (3x15 mL). El producto crudo se secó al aire y luego se sometió a reflujo con EtOAc (20 mL) durante 30 minutos. Luego la mezcla se enfrió a 0°C y se agitó a 0°C durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración y se enjuagó rápidamente con EtOAc frío (20 mL). El producto se secó al vacío a 40°C de un día para otro, dando 3,60 g (77% de producto basado en conversión sencilla de isómero) de un material blanco cristalino. m.p. 175-177°C. HPLC (Waters Nova-Pak columna C18, 3,9x150 mm, 4 μm , 40/60 $\text{CH}_3\text{CH}/0,1\%$ ac H_3PO_4 , 1,0 mL/min, 210 nm): 11,05 min (>99,0%). HPLC quiral (Columna daicel ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm, 15/85 IPA/hexanos, 1,0 mL/min, 210 nm): 9,53 min (>99,0% ee). ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 2.42-2.75 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 5H), 0.70-1.09 (m, 13H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 174.39, 172.37, 154.79 73.03, 54.46, 46.81, 41.17, 33.77, 30.91, 29.22, 29.08, 25.44, 22.91, 22.13, 21.91, 20.60 16.14. Calc para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62.94; H, 8.70; N, 8.64. Se encontró: C, 62.84; H, 8.60; N, 8.52.

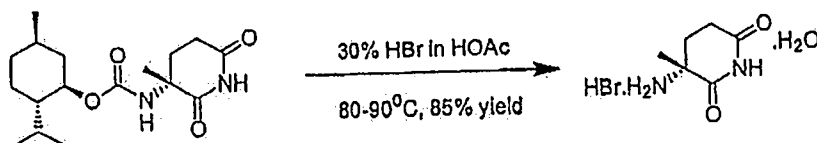
54

5.1.5 (3S)-(3-Metil-2,6-Dioxopiperidin-3-il)-Ácido Carbámico 2-Isopropil-5-Metilciclohexil Éster



Se sintetizó (3S)-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-ácido carbámico 2-isopropil-5-metilciclohexil éster utilizando sustancialmente los mismos procedimientos que se utilizaron para la síntesis de (3R)-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)ácido carbámico 2-isopropil-5-metilciclohexil éster. El producto fue un sólido cristalino blanco. m.p. 170-172°C. HPLC (Waters Nova-Pak column C18, 3,9x150 mm, 4µm, 40/60 CH₃CH/0,1% acuoso H₃PO₄, 1,0 mL/min, 210 nm): 12,09 min (>99,0%). HPLC quiral (Columna daicel ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm, 15/85 IPA/hexanos, 1,0 mL/min, 210 nm): 7,88 min (>99,0% ee). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 2.42-2.75 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 5H), 0.70-1.07 (m, 13H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 174.39, 172.36, 154.80, 73.03, 54.46, 46.81, 41.17, 33.77, 30.91, 29.22, 29.09, 25.44, 22.91, 22.13, 21.91, 20.60 16.13. Calc para C₁₇H₂₈N₂O₄; C, 62.94; H, 8.70; N, 8.64. Se encontró: C, 62.69; H, 8.70; N, 8.54.

5.1.6 (3R)-Amino-3-Metilpiperidin-2,6-Diona Bromhidrato Monohidrato

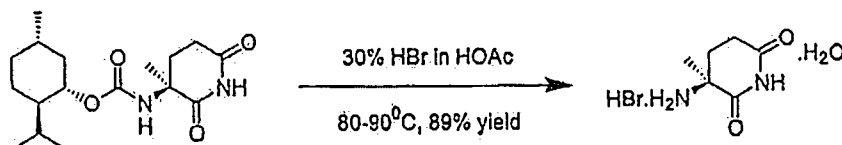


50 mL 3N RBF se cargó con (3R)-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-ácido carbámico 2-isopropil-5-metilciclohexil éster (3,13 g, 9,6 mmol) y HBr al 30% en HOAc (31,0 mL). La mezcla se calentó lentamente a 90-100°C, luego se agitó dentro del mismo rango de temperatura durante 6 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con HOAc (3x10mL) y EtOAc (3 x 10 mL). El producto se secó al vacío a 45°C de un día para otro, generando 2,0 g (85%) del producto como un sólido blanco cristalino. m.p. 305-307°C. HPLC quiral (columna Regis CiroSil CH SCA, 4,6 x 150 mm, 70/30 EtOH/0,02% acuoso H₃PO₄, 1,0 mL/mil, 210 nm): 3,71 min (>99,5% ee). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11,30 (s, 1H), 8.63 (s, 3H), 2.51-2.89 (m, 2H), 2.04-2.30 (m, 2H), 1.54 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 172.58, 171.67, 54.72, 28.31, 27.60, 20.66. Calc para

55

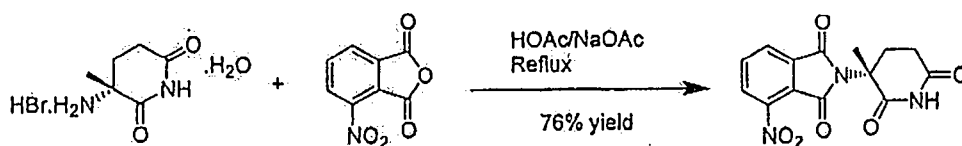
$C_6H_{11}BrN_2O_2H_2O$; C, 29.89; H, 5.44; N, 11.62. Se encontró: C, 30.01; H, 5.20; N, 11.49.

5.1.7 (3S)-3-Amino-3-Metilpiperidin-2,6-Diona bromhidrato Monohidrato



Se sintetizó (3S)-3-amino-3-metilpiperidin-2,6-diona bromhidrato monohidrato utilizando los mismos procedimientos de la síntesis de (3R)-3-amino-3-metilpiperidin-2,6-diona bromhidrato monohidrato. El producto fue un sólido cristalino blanco. m.p. 305-307°C. HPLC quiral (columna Regis CiroSil CH SCA, 4,6 x 150 mm, 70/30 EtOH/0,02% acuoso H_3PO_4 , 1,0 mL/min, 210 nm): 4,71 min (>99,5% ee). ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.31 (s, 1H), 8.62 (s, 3H), 2.51-2.89 (m, 2H), 2.04-2.29 (m, 2H), 1.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 172.58, 171.67, 54.,71, 28.31, 27.60, 20.66. Calc para $C_6H_{11}BrN_2O_2H_2O$; C, 29.89; H, 5.44; N, 11.62. Se encontró: C, 30.04; H, 5.28; N, 11.57.

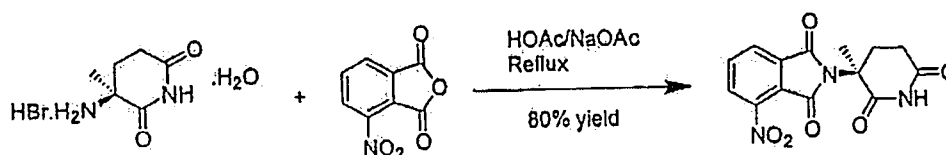
5.1.8 (3R)-2-(3-Metil-2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-Nitro-Isoindol-1,3-Diona



Se sometió a reflujo una mezcla de 3-anhidruro nitroftálico (1,49 g, 7,7 mmol) monohidrato de bromhidro de (3R)-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitro-isoindol-1,3-diona (1,56 g, 6,2 mmol) y NaOAc (0,66 g, 8,0 mmol) en HOAc (31 mL) durante 24 horas. Sin agitar, se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y se dejó a temperatura ambiente por otros 30 minutos. Se recogió el sólido por filtración al vacío, se lavó con HOAc (15 mL), agua (2 x 15 mL), y MTBE (2 x 15 mL) y se secó al vacío a 45°C de un día para otro, dando 1,24 g del producto como un sólido blanco hueso. El filtrado y el HOAc lavados se combinaron y concentraron hasta quedar casi secos. Se agregó agua (30 mL) y MTBE (30 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 15 mL) y MTBE (2 x 15 mL) y se secó al vacío a 45°C de un día para otro, dando 0,25 g de producto adicional como un material blanco hueso. El rendimiento total de este experimento fue de 76%. HPLC (columna Waters Nova-Pak C18, 3,9 x 150 mm, 4 μ m, 35/65 CH_3CN /0,1 de H_3PO_4 acuoso, 1,0 mL/min, 210 nm): 2,85 min (>99,5%).

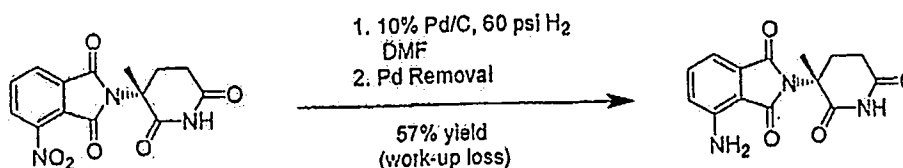
¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.07 (s, 1H), 8.04-8.31 (m, 3H), 2.52-2.64 (m, 3H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 172.23, 171.23, 165.90, 163.32, 144.19, 136.44, 133.05, 128.50, 126.78, 122.26, 59.22, 28.87, 28.50, 21.05.

5.1.9 (3S)-2-(3-Metil-2,6-Dioxopiperidin-3-il)-4-Nitro-Isoindol-1,3-Diona



Se sometió a reflujo una mezcla de 3-anhidruro nitroftálico (1,49 g, 7,7 mmol) monohidrato de bromhidro de (3S)-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitro-isoindol-1,3-diona (1,56 g, 6,2 mmol) y NaOAc (0,66 g, 8,0 mmol) en HOAc (31 mL) durante 24 horas. Luego se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente agitándola vigorosamente, y continuó agitando a temperatura ambiente por otros 30 minutos. Se recogió el sólido por filtración al vacío, se lavó con HOAc (15 mL), agua (2 x 15 mL), y MTBE (2 x 15 mL) y se secó al vacío a 45°C de un día para otro, dando 1,43 g del producto como un sólido blanco hueso. El filtrado y el HOAc lavados se combinaron y concentraron hasta quedar casi secos. Se agregó agua (30 mL) y MTBE (30 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 15 mL) y MTBE (2 x 15 mL) y se secó al vacío a 45°C de un día para otro, dando 0,15 g de producto adicional como un material blanco hueso. El rendimiento total de este experimento fue de 80%. HPLC (columna Waters Nova-Pak C18, 3,9 x 150 mm, 4 μm, 35/65 CH₃CN/0,1 de H₃PO₄ acuoso, 1,0 mL/min, 210 nm): 2.85 min (>96,5%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.07 (s, 1H), 8.04-8.31 (m, 3H), 2.51-2.64 (m, 3H), 1.88-2.08 (m, 4H).

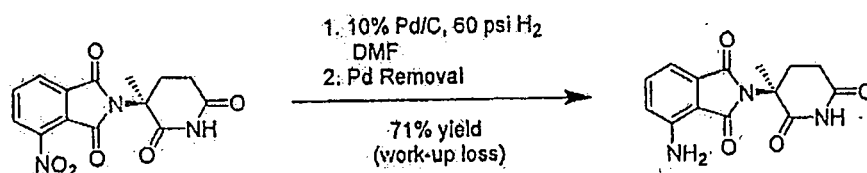
5.1.10 (3R)-4-Amino-2-(3-Metil-2,6-Dioxopiperidin-3-il)-Isoindol-1,3-Diona



Se hidrogenó una suspensión de (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-Isoindol-1,3-diona (1,12 g, 3,5 mmol) y 10% Pd/C (140 mg) en DMF (22 mL) con 60 psi de H₂ a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se filtró en una cama de celita y la cama se lavó con DMF (2 x 6 mL). El

filtrado se agitó con carbón vegetal (560 mg) a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró en un filtro con membrana de nylon Millipore de 0,2 µm y se trató con gel de sílice 3-mercaptopropil (1,12 g) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró y el producto filtrado se concentró hasta quedar casi seco. El residuo se volvió a resuspender en agua (22 mL) en el fin de semana. La suspensión se filtró, se lavó con agua (4 x 11 mL), se enjuagó con THF (6 mL) y DCM (2x11 mL), respectivamente. Debe observarse que el producto puede tener buena solubilidad en THF y DCM. El sólido se secó al vacío a 45°C de un día para otro, dando 0,57 g (57% de rendimiento) del producto como un sólido amarillo brillante. m.p. 236-238°C. HPLC (columna Waters Nova-Pak C18, 3,9 x 150 mm, 4 µm, 20/80 CH₃CN/0,1% de H₃PO₄ acuoso, 1,0 mL/min, 240 nm): 6,92 min (>99,0%). HPLC quiral (Columna Daicel ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm, 70/30 IPA/hexanos, 0,75 mL/min, 240 nm): 13,30 min (>99,0% ee). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.99 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 2.55-2.71 (m, 3H), 1.88-2.05 (m, 4H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 172.44, 172.13, 169.48, 168.02, 146.53, 135.34, 131.78, 121.48, 110.52, 108.28, 58.26, 29.23, 28.60, 20.98. Calc para C₁₄H₁₃N₃O₄·0.4 H₂O (o 2,4% H₂O); C, 57.10; H, 4.72; N, 14.27. Se encontró: C, 57.28; H, 4.53; N, 14.14. Contenido de agua por QTI: 2,3%.

5.1.11 (3S)-4-Amino-2-(3-Metil-2,6-Dioxopiperidin-3-il)-Isoindol-1,3-Diona

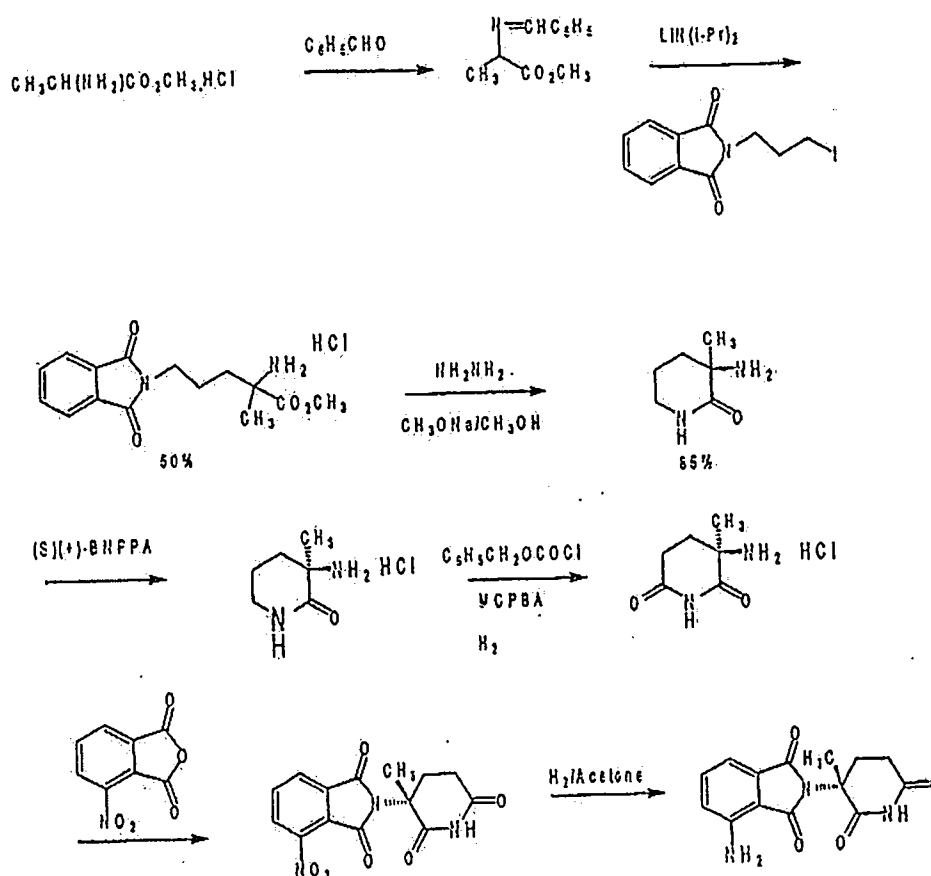


Se sintetizó (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona utilizando sustancialmente los mismos procedimientos que los que se utilizaron para la síntesis de (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona. El producto (0,88 g, 71% de rendimiento) fue un sólido amarillo brillante. m.p. 235-237°C. HPLC (columna Waters Nova-Pak C18, 3,9 x 150 mm, 4 µm, 20/80 CH₃CN/0,1% de H₃PO₄ acuoso, 1,0 mL/min, 240 nm): 6,92 min (>99,0%). HPLC quiral (Columna Daicel ChiralPak AD, 4,6 x 250 mm, 70/30 IPA/hexanos, 0,75 mL/min, 240 nm): 26,35 min (>99,0% ee). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.99 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 2.51-2.78 (m, 3H), 1.88-2.04 (m, 4H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 172.45, 172.14, 169.49, 168.03, 146.54, 135.35, 131.79, 121.49, 110.53, 108.29, 58.27, 29.23, 28.60, 20.99. Calc para

$C_{14}H_{13}N_3O_4 \cdot 0.4 H_2O$ (o 2,4% H_2O); C, 57.10; H, 4.72; N, 14.27. Se encontró: C, 57.25; H, 4.46; N, 14.07. Contenido de agua por QTI: 2,1%.

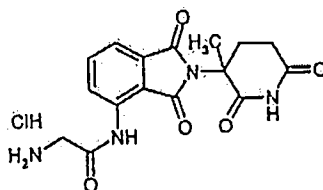
5.2 Síntesis alternativa de (3R)-4-Amino-2-(3-Metil-2,6-Dioxopiperidin-3-il)-Isoindolin-1,3-Diona

Se sintetizó (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindolin-1,3-diona utilizando el siguiente método sintético alternativo:



(3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindolin-1,3-diona también se puede sintetizar utilizando el mismo procedimiento, pero reemplazando (S).(+) -BNPPA por (R).(+) -BNPPA.

5.3 2-Amino-N-[2-(3-Metil-2,6-Dioxo-Piperidin-3-il)-1,3-Dioxo-2,3-Dihidro-1H-Isoindol-4-il].Clorhidrato de Acetamida



5

5.3.1 2-Cloro-N-[2-(3-Metil-2,6-Dioxo-Piperidin-3-il)-1,3-Dioxo-2,3-Dihidro-1H-Isoindol-4-il-Acetamida]

Se agregó cloruro de cloroacetilo (0,6 mL, 7,8 mmol) a una suspensión agitada de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,5 g, 5,2 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Luego se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se filtró para dar 2-cloro-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-acetamida (1,6 g, 84%) como un sólido blanco hueso: ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.05 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J=7.7$ Hz 1H), 7.60 (D, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.89 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO-*d*6): 172.16, 171.98, 168.74, 167.31, 165.69, 136.16, 135.39, 131.30, 125.27, 118.54, 116.95, 58.89, 43.14, 29.04, 28.53, 20.98.

5.3.2 3-Azido-N-[2-(3-Metil-2,6-Dioxo-Piperidin-3-il)-1,3-Dioxo-2,3-Dihidro-1H-Isoindol-4-il-Acetamida]

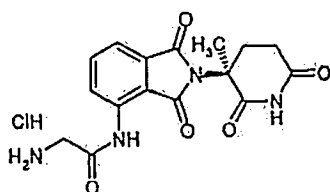
Una mezcla de 2-cloro-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida (1,5 g, 4,1 mmol), azida sodio (0,4 g, 6,2 mmol) y yoduro de sodio (20 mg) en acetona (50 mL) se calentó a reflujo durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se agitó con agua (30 mL) y se filtró para dar 1,5 g del producto crudo. El producto crudo se agitó con etanol (15 mL) para dar azido-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-acetamida (1,4 g, 91%): ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.05 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=7.4$ y 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.70-2.48 (m, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.90 (s, 3H).

5.3.3 2-Amino-N-[2-(3-Metil-2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-Dihidro-1H-Isoindol-4-il-Clorhidrato de Acetamida]

Se hidrogenó una mezcla de 2-azido-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-acetamida (1,4 g, 3,8 mmol) y 10%Pd/C (0,15 g) en 4N HCl (20 mL) y metanol (100 mL) a 50 psi durante 5 horas. La mezcla se filtró en celita y el filtrado se concentró para dar 0,5 g de producto crudo. Se resuspendió en agua (15 mL) el catalizador filtrado y el producto filtrado se concentró para dar otro 0,6 g de producto crudo. El producto crudo combinado se resuspendió en metanol caliente (30 mL) para dar 2-amino-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-clorhidrato de acetamida (0,5 g, 35%) como un sólido amarillo: m.p. 111-113°C. ^1H NMR (DMSO-*d*6): 11.05 (s,

1H), 10.30 (b, 1H), 8.40 (s, 3H), 8.32 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7.86 (t, J=7.77 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.72-2.50 (m, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.90 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 172.18, 172.04, 167.75, 167.22, 166.18, 135.99, 134.74, 131.76, 127.13, 118.92, 117.98, 58.83, 41.11, 29.10, 28.55, 21.05. Calc Ana. para C₁₆H₁₇N₄O₅Cl: C, 50.47; H, 4.50; N, 14.71, Cl, 9.31. Se encontró: C, 50.35; H, 4.40; N, 14.54, Cl, 9.01.

5.4 (3S)-2-Amino-N-[2-(3-Metil-2,6-Dioxo-Piperidin-3-il)-1,3-Dioxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il]-Clorhidrato de Acetamida



5.4.1 (3S)-2-Cloro-N-[2-(3-Metil-2,6-Dioxo-Piperidin-3-il)-1,3-Dioxo-2,3-dihidro-1H-Isoindol-4-il]-Acetamida

Se agregó cloruro de cloroacetilo (0,6 mL, 7,8 mmol) a una suspensión agitada de (3S)- 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (1,5 g, 5.2 mmol) en THF (40 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a la mitad del volumen y se agregó éter (20 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se filtró para dar (3S)-2-cloro-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida (1,9 g, 100%) como un sólido blanco hueso. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.05 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.51 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.78 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.68-2.49 (m, 3H), 2.10-2.03 (m 1H), 1.89 (s, 3H).

5.4.2 (3S)-2-Azido-N-[2-(3-Metil-2,6-Dioxo-Piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-Dihidro-1H-Isoindol-4-il]-Acetamida

Se calentó a reflujo una mezcla de (3S)-2-cloro-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida (1,9 g, 4.1 mmol), sodio azida (0,5 g, 7.8 mmol), y yoduro de sodio (40 mg) en acetona durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se agitó con agua (30 mL) durante 30 minutos y luego se filtró. Se agitó el sólido en etanol (20 mL) para dar (3S)-2-azido-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida (1,8 g, 94%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆):

11.05 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.50 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.71-2.49 (m, 3H), 2.10-2.03 (m 1H), 1.90 (s, 3H).

5.4.3 (3S)-2-Amino-N-[2-(3-Metil-2,6-Dioxo-Piperidin-3-il)-1,3-Dioxo-2,3-Dihidro-1H-Isoindol-4-il-Clorhidrato de Acetamida

Se hidrogenó una mezcla de (3S)-2-azido-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida (1,8 g, 4.9 mmol) y 10% Pd/C (0,3 g) en 4N HCl (40 mL) y metanol (400 mL) a 50 psi durante 3 horas. La mezcla se filtró en celita y el filtrado se concentró. El residuo se agitó con etanol (20 mL) para dar 2 g de sólido. El sólido se suspendió con metanol caliente (30 mL) para dar 1,4 g de producto crudo. El producto crudo se recrystalizó a partir de metanol (150 mL) para dar (3S)-2-amino-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-clorhidrato de acetamida (0,9 g, 46%) como un sólido amarillo: mp>260°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.05 (s, 1H), 10.30 (b, 1H), 8.40 (b, 3H), 8.32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7.86 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.72-2.51 (m, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.90 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): 172.20, 172.06, 167.76, 167.24, 166.19, 136.00, 134.74, 131.77, 127.14, 118.94, 117.99, 58.83, 41.11, 29.11, 28.57, 21.06. Calc Ana. para C₁₆H₁₇N₄O₅Cl +0.46H₂O: C, 49.39; H, 4.64; N, 14.40, Cl, 9.11. Se encontró: C, 49.18; H, 4.48; N, 14.20; Cl, 9.08.

El propósito de las realizaciones de la invención antes descrita es que sean meramente ejemplares, y las personas versadas en la técnica reconocerán, o podrán verificar, usando experimentos de rutina, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Dichos equivalentes se considerarán dentro del alcance de la invención y se abarcan por las reivindicaciones adjuntas.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones que se refieren en esta descripción quedan incorporadas en su totalidad. Además, la citación o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no constituye una admisión de que dicha referencia está disponible como técnica anterior a esta invención. El alcance completo de la invención se comprenderá mejor haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas.

26

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento, manejo o prevención de una enfermedad o trastorno el cual comprende administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento, manejo o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogenesis, dolor, degeneración macular o síndrome afín, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno asociado con asbestos, una enfermedad parasítica, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o trastorno asociado, sueño disfuncional o trastorno asociado, hemoglobopatía o trastorno asociado, o un trastorno asociado con $\text{TNF}\alpha$.

2. Un método para el tratamiento, manejo o prevención de una enfermedad o trastorno el cual comprende administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento, manejo o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogenesis, dolor, degeneración macular o síndrome afín, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno asociado con asbestos, una enfermedad parasítica, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o trastorno asociado, sueño disfuncional o trastorno asociado, hemoglobopatía o trastorno asociado, o un trastorno asociado con $\text{TNF}\alpha$.

3. Un método para el tratamiento, manejo o prevención de una enfermedad o trastorno el cual comprende administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento, manejo o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogenesis, dolor, degeneración macular o síndrome afín, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno asociado con asbestos, una enfermedad parasítica, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o

63

trastorno asociado, sueño disfuncional o trastorno asociado, hemoglobinopatía o trastorno asociado, o un trastorno asociado con $\text{TNF}\alpha$.

4. El método según la reivindicación 1, 2 ó 3, que además comprende la administración de uno o más agentes activos adicionales.

5. El método según la reivindicación 1, en donde 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo es administrado por vía oral o parenteral.

6. El método según la reivindicación 5, en donde 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo es administrado por vía oral.

7. El método según la reivindicación 2, en donde (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo es administrado por vía oral o parenteral.

8. El método según la reivindicación 7, en donde (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo es administrado por vía oral.

9. El método según la reivindicación 3, en donde (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo es administrado por vía oral o parenteral.

10. El método según la reivindicación 3, en donde (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo es administrado por vía oral.

11. Una composición farmacéutica que comprende 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, 12 ó 13, que además comprende uno o más agentes activos adicionales. ?

15. Una forma de dosificación unitaria que comprende 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

16. Una forma de dosificación unitaria que comprende (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

17. Una forma de dosificación unitaria que comprende (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

18. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 15, 16 ó 17, que además comprende uno o más agentes activos adicionales.

19. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 15, 16 ó 17, indicada para administración oral o parenteral.

20. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 19, indicada para administración oral.

21. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 20, que es una tableta o cápsula.

22. Un método para el tratamiento, manejo o prevención de una enfermedad o trastorno el cual comprende administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento, manejo o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un profármaco de 4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogenesis, dolor, degeneración

macular o síndrome afín, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno asociado con asbestos, una enfermedad parasítica, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o trastorno asociado, sueño disfuncional o trastorno asociado, hemoglobinopatía o trastorno asociado, o un trastorno asociado con $\text{TNF}\alpha$.

23. El método según la reivindicación 22, en donde el profármaco es 2-amino-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida.

24. Un método para el tratamiento, manejo o prevención de una enfermedad o trastorno el cual comprende administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento, manejo o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un profármaco de (3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogenesis, dolor, degeneración macular o síndrome afín, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno asociado con asbestos, una enfermedad parasítica, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o trastorno asociado, sueño disfuncional o trastorno asociado, hemoglobinopatía o trastorno asociado, o un trastorno asociado con $\text{TNF}\alpha$.

25. El método según la reivindicación 24, en donde el profármaco es (3R)-2-amino-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida.

26. Un método para el tratamiento, manejo o prevención de una enfermedad o trastorno el cual comprende administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento, manejo o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un profármaco de (3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogenesis, dolor, degeneración macular o síndrome afín, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno asociado con asbestos, una enfermedad parasítica, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis o trastorno asociado, sueño disfuncional o trastorno asociado, hemoglobinopatía o trastorno asociado, o un trastorno asociado con $\text{TNF}\alpha$.

27. El método según la reivindicación 26, en donde el profármaco es (3S)-2-amino-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida.

4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona

4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable de lo mismo

(3R)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona

(3S)-4-amino-2-(3-metil-2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona

2-amino-N-[2-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-acetamida

PATENT COOPERATION TREATY

9516-365-228

RECEIVED

JAN 2 2007

PCT H. Choi

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

INSOGNA, Anthony, M.
Jones Day
222 East 41st Street
New York, NY 10017-6702
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

27.12.2006

Applicant's or agent's file reference
9516-365-228

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2006/002503

International filing date (day/month/year)
24.01.2006

Priority date (day/month/year)
25.01.2005

Applicant
CELGENE CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Senkel, Heinz

Tel. +49 89 2399-8071



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9516-365-228		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2006/002503		International filing date (day/month/year) 24.01.2006		Priority date (day/month/year) 25.01.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/454 A61P19/02 A61P35/00 A61P43/00				
Applicant CELGENE CORPORATION				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 21.08.2006		Date of completion of this report 27.12.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Skjöldebrand, Carl Telephone No. +49 89 2399-		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2006/002503

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-51 as originally filed

Claims, Numbers

1-27 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2006/002503

2

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-27 (Industrial Applicability only)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-27 (Industrial Applicability only) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2006/002503

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	23, 25, 27
	No: Claims	1-22, 24, 26
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-27
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-27

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/002503

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 1-27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: US 2003/096841 A1 (ROBARGE MICHAEL J ET AL) 22 May 2003 (2003-05-22)
- D2: WO 98/54170 A (CELGENE CORPORATION; MULLER, GEORGE, W; STIRLING, DAVID, I; CHEN, ROGE) 3 December 1998 (1998-12-03)
- D3: US 2003/144325 A1 (MULLER GEORGE W ET AL) 31 July 2003 (2003-07-31)
- D4: MIYACHI H ET AL: "Tumor necrosis factor-alpha production enhancing activity of substituted 3'-methylthalidomide: Influence of substituents at the phthaloyl moiety on the activity and stereoselectivity" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 46, no. 7, July 1998 (1998-07), pages 1165-1168, XP002107774 ISSN: 0009-2363
- D5: MULLER G W ET AL: "Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF-alpha production" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 11, 7 June 1999 (1999-06-07), pages 1625-1630, XP004169632 ISSN: 0960-894X
- D6: NOGUCHI TOMOMI ET AL: "Thalidomide and its analogues as cyclooxygenase inhibitors" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, no. 7, 8 April 2002 (2002-04-08), pages 1043-1046, XP002389306 ISSN: 0960-894X

Novelty - Article 33(2) PCT

The following alternative nomenclatures are encountered in the prior art when referring to the compound in claim 1 (hereinafter referred to as "compound 1"):

4-Amino-2-(3-methyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindole-1,3-dione (Applicants nomenclature);
1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-4-aminoisoindoline;
4-amino-3-methylthalidomide;
2-(2,6-Dioxo-3-methylpiperidin-3-yl)-4-aminophthalimide.

The specific prodrug 2-Amino-N-[2-(3-methyl-2,6-dioxo-piperidin- 3-yl)-1,3-dioxo-2,3-

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/002503

dihydro-1H-isoindol-4-yl]-acetamide is not to be found in the prior art. The subject-matter of claims 23, 25 and 27 is novel.

Documents D2-D5 disclose compound 1 and its enantiomers (Miyachi et al.) as modulators of TNF-alpha and for treating various diseases listed in claim 1. The TNF-alpha production enhancing activity of substituted 3'-methylthalidomide, including compound 1 and its enantiomers (cf. compound 9c in table 1). D6 (Noguchi et al.) discloses compound 1 as a selective COX-2 inhibitor (page 1044, second col. last paragraph). Selective COX-2 inhibitors are claimed to possess anti-cancer activity (introduction).

The subject-matter of independent claims 1-3, 22, 24 and 26 is not novel in view of D2-D6. For claims 22, 24 and 26, the term vague term "prodrug", as long as not further specified, cannot be considered a novelty-establishing feature.

Inventive Step - Article 33(3) PCT

An assessment of the inventive step can only be performed when the applicant has provided independent claims that relate to novel subject-matter.

The following preliminary remarks can however be made:

D1 (US 2003/096841) relates to compounds modulating TNF-alpha activity. The compounds are useful in the treatment of e.g. cancer. It discloses compounds structurally similar to 4-Amino-2-(3-methyl-2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindole-1,3-dione, substituted with various groups on the 4-amino group. It appears from D1 as if this substituent can vary without affecting the activity of the compound. It does not appear to involve any inventive step to provide a prodrug carrying a 2-amino-acetamide in said 4-position. This is especially valid as the applicant does not provide any substantiated evidence of the existence of the claimed therapeutic effects.

The subject-matter of claims 23, 25 and 27 appears not to involve any inventive step.

The other dependent claims also appear to be directed to optional features, obvious to the man skilled in the art. Could the Applicant demonstrate that some of their subject-matter was to be novel, it appears not to involve any inventive step.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/002503

Industrial Applicability - Article 33(4) PCT

For the assessment of the present claims 1-27 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.



No. 07-087053- -00000-0000

Fecha: 2007-08-24 16:04:02
Tra 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 76

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Naranjo

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia