

Organización
Digitalización CS. Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

EE
51

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

ya
INVENTARIO
SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

09-34806

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPUESTOS DE N-METILAMINOMETIL ISOINDOL, COMPOSICIONES QUE LOS
COMPRENEN Y METODOS QUE UTILIZAN LOS MISMOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4035; C07D 405/14;
C07D 401/04; A61P 35/00; C07D 401/14; A61K 31/4439

71. SOLICITANTE CELGENE CORPORATION

DOMICILIO SUMMIT, ESTADO DE NEW JERSEY, E.U.A.

74. APODERADO GERMAN CASTILLO GRAU

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-034806- -00000-0000

Fecha: 2009-04-03 15:29:51
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 207

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **CELGENE CORPORATION**

Dirección: 86 Morris Avenue

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

Lugar de Constitución: E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **GERMAN CASTILLO GRAU**

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 ☐

Cual _____

Número 17.017.671 de TP 2.978 del C.S.J.
Bogotá

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: George W. Muller; Roger S.C. Chen

Dirección 250 Windmill Court; 110 Christie St.

Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater, Edison; New Jersey, E.U.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/020201

Fecha : Septiembre 14, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/033567 A1

Fecha: Marzo 20, 2008

6

Título (54)

**COMPUESTOS DE N-METILAMINOMETIL ISOINDOL, COMPOSICIONES QUE LOS
COMPRENDEN Y MÉTODOS QUE UTILIZAN LOS MISMOS**

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/4035; C07D 405/14; C07D 401/04; A61P 35/00; C07D 401/14;
A61K 31/4439

8

Prioridad

Si

☒

No

☐

(33) País de origen

E.U.A.

(32) Fecha

Septiembre 15, 2006

(31) Número de Solicitud

60/845,227

9

Comprobante de pago N°:

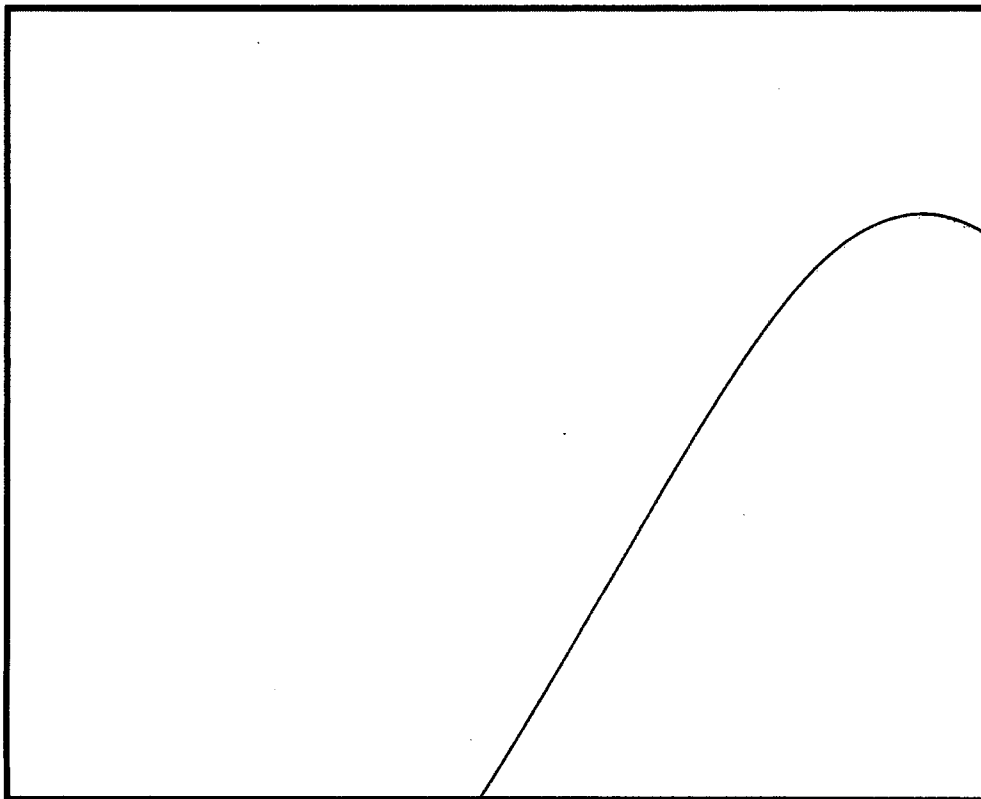
26,251

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 acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso **copia auténtica**
- ☐ 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

FIGURA CARACTERISTICA



Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA: _____

C.C. 17.017.671
de BogotáT.P. 2.978
del C.S.J.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

.(21) No. SOLICITUD	.(51) INT.CL: A61K 31/4035; C07D 405/14; C07D 401/04; A61P 35/00; C07D 401/14;
.(22) FECHA DE PRESENTACION	.(71) SOLICITANTE: CELGENE CORPORATION
.(30) PRIORIDAD	
.(31) No. DE SOLICITUD 60/845,227	.(72) INVENTOR(ES): George W. Muller; Roger S.C. Chen
.(32) FECHA DE PRESENTACION Septiembre 15, 2006	
.(33) PAIS E.U.A.	.(74) APODERADO: GERMAN CASTILLO GRAU

.(54) TITULO: COMPUESTOS DE N-METILAMINOMETIL ISOINDOL, COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS QUE UTILIZAN LOS MISMOS

.(57) RESUMEN

Esta invención se refiere a compuestos de N-metilaminometil-isoindolina y sales, solventes, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se describen métodos de uso, y composiciones farmacéuticas de estos compuestos.

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-034806- -00000-0000

Fecha: 2009-04-03 15:29:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 26,251
HA : ABRIL 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	126625483	02/04/2009	8,147,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 540,000.00
	TOTAL : \$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

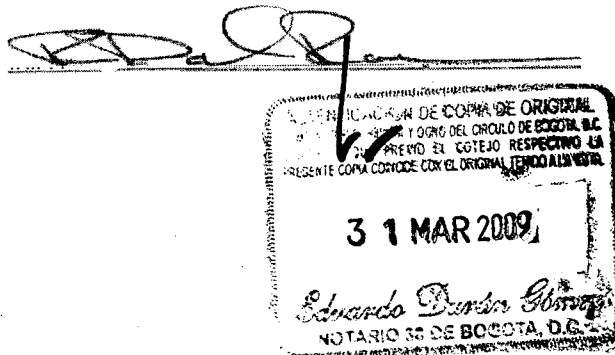
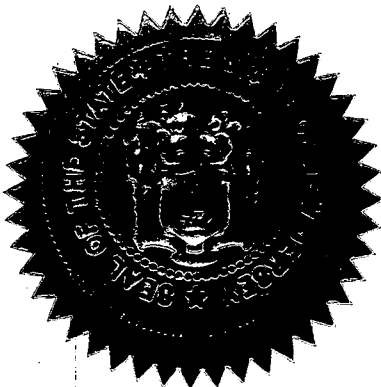
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF MAY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A328577
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



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) CELGENE CORPORATION

2 Applicant's Address

domiciado en (2)
86 Morris Avenue Summit,
Estado New Jersey 07901 E.U.A.

3 Leave blank

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

(1) CELGENE CORPORATION

domiciled in (2)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901

hereby appoint Dr. (3) Germán Castillo Grau
and or Adriana Castillo Gibsone and/or 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. La firma del Notario deberá ser legalizada por el Consulado Colombiano.

Con oficinas en la Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 en Bogotá, Colombia como sus 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 trasposos, 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 indicando, 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 creyeran 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) Summit,
Estado New Jersey E.U.A.

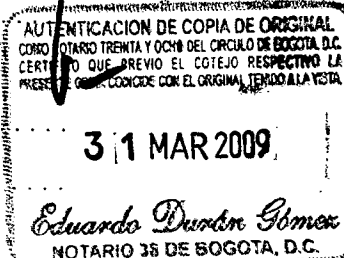
With offices at Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 in Bogotá Colombia as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Privileged Patents of Invention, Registration of Trade 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)
Summit, NJ

(5) Robert J. Hugin - President And COO
Corporate Seal to be affixed

La declaración Notarial a la vuelta.

Notarial acknowledgment on other side.



DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los . 20 . días del mes. Mayo . . de 19.2008
compareci. . . personalmente ante mí, Nota-
rio Público Maureen Manson

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

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this. 20 day of May 19. 2008 personally
appeared before me, a Notary Public
Maureen Manson

to me known, and known to me to be the
person(s) described in and who executed the
foregoing document, and he (they) duly ack-
nowledged to me that he (they) executed
same for the uses and purposes therein expres-
sed.

Notary Public.

(Sociedades)

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

. . . Robert J. Hugin
es auténtica; que el signatario desempeña ac-
tualmente el cargo de Presidente
. . . y Director Operativo
de

. . . CELGENE CORPORATION
que tiene facultad para otorgar este poder; y
que dicha compañía está domiciliada en . . .
. . . 86 Morris Avenue Summit
. . . Estado New Jersey 07901 E.U.A.

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

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

Dado y firmado en Summit
. . . Estado New Jersey E.U.A.

El Notario Público,

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that
the preceding signature reading

. . . Robert J. Hugin
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 . . .
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901

and actually exists and is organized in accor-
dance with the laws of
Delaware

All the foregoing facts are known to the No-
tary due to his having examined the respetive
documents to wich he, the Notary attests.

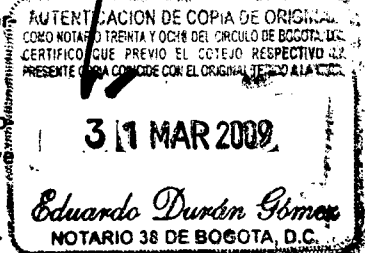
Granted and signed in
Summit, NJ

Notary Public.

MAUREEN MANSON
Notary Public . . .
State of New Jersey
My Commission Expires Sep 16, 2010

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)



COMPUESTOS DE N-METILAMINOMETIL ISOINDOL, COMPOSICIONES QUE
LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS QUE UTILIZAN LOS MISMOS

Esta solicitud reclama prioridad a la Solicitud
5 Provisional de E.U.A. No. 60/845,227, presentada el 15 de
septiembre de 2006, la totalidad de la cual se incorpora aquí
por referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCION

10 Esta invención se refiere a compuestos de isoindol
N-metilaminometílicos. También se describen composiciones
farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para
tratar, evitar y manejar varios trastornos.

15 2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

2.1 PATOBIOLOGÍA DE CÁNCER Y OTRAS ENFERMEDADES

El cáncer se caracteriza principalmente por un
incremento en el número de células anormales derivadas de un
tejido normal dado, la invasión de tejidos adyacentes de
20 estas células anormales, o diseminación linfática o sanguínea
de células malignas a nodos linfáticos regionales y a sitios
distantes (metástasis). Los datos clínicos y estudios
biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso de
múltiples pasos que inicia con cambios preneoplásticos
25 menores, que pueden estar bajo ciertas condiciones progresan

a neoplasia. La lesión neoplástico puede evolucionar clonalmente y desarrollan una capacidad creciente para invasión, crecimiento, metástasis, y heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en las cuales las células neoplásticas escapan a la supervisión inmune del huésped. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3a. ed., Mosby, St. Louis, MO., 1993).

Hay una gran variedad de cánceres que se describen en detalle en la literatura médica. Ejemplos incluyen cáncer del pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro e intestino. La incidencia de cáncer continua aumentando a medida que lo hace la edad de la población general, a medida que se desarrollan nuevos tipos de cáncer y a medida que crecen las poblaciones susceptibles (v.gr., personas infectadas con SIDA o expuestas excesivamente a la luz del sol). Sin embargo, las opciones para el tratamiento de cáncer se limitan. Por ejemplo, en el caso de cánceres de la sangre (v.gr., mieloma múltiple), están disponibles pocas opciones de tratamientos, especialmente cuando falla la quimioterapia convencional y el trasplante de médula ósea no es una opción. Por lo tanto, existe una demanda tremenda para nuevos métodos y composiciones que se pueden usar para tratar pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cánceres se asocian con nueva formación de vasos sanguíneos, un proceso conocido como

angiogénesis. Se han producido varios de los mecanismos implicados en angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citocinas con propiedades angiogénicas. Ejemplo de estas citoquinas incluyen factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (a, b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y $\text{TNF-}\alpha$. Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la ruptura subsiguiente de la matriz extracelular en donde algunas citoquinas se almacenan (v.gr. b-FGF). La angiogénesis también puede inducirse indirectamente mediante reclutamiento de células inflamatorias (particularmente macrófagos) y su liberación subsiguiente de citocinas angiogénicas (v.gr., $\text{TNF-}\alpha$, bFGF).

Una variedad de otras enfermedades y trastornos también se asocian con, o se caracterizan por, angiogénesis indeseada. Por ejemplo, la angiogénesis incrementada o no regulada se ha implicado en un número de enfermedades y condiciones médicas incluyendo, pero no limitado a, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, y enfermedades

autoinmunes. Ejemplos de dichas enfermedades y condiciones incluyen, pero no se limitan a: retinopatía diabética; retinopatía de premadurez; rechazo al injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis; y vitreoretinopatía proliferativa.

Consecuentemente, los compuestos que pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citocinas, incluyendo TNF- α , puede ser útil en el tratamiento y prevención de varias enfermedades y condiciones.

2.2 MÉTODOS PARA TRATAR CÁNCER

La terapia de cáncer actual puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento por radiación para erradicar células neoplásticas en un paciente (véase, v.gr., Stockdale, 1998, Medicines, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia del cáncer también puede implicar terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos enfoques tienen inconvenientes importantes para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede contraindicarse debido a la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente.

Adicionalmente, la cirugía puede no remover completamente el tejido neoplástico. La terapia de radiación solo es efectiva cuando el tejido neoplástico exhibe una sensibilidad superior a la radiación que el tejido normal. La

terapia de radiación también con frecuencia produce serios efectos laterales. La terapia hormonal se da raramente como un solo agente. Aunque la terapia hormonal puede ser efectiva, con frecuencia se usa para evitar o retardar la

5 recurrencia de cáncer después de que otros tratamientos han removido la mayoría de células cancerígenas. Las terapias e inmunoterapias biológicas se limitan en número y pueden producir efectos laterales tales como sarpullido o hinchazón, síntomas similares a gripa, incluyendo fiebre, escalofríos y

10 fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a quimioterapia, hay una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento de cáncer. Una mayoría de quimioterapéuticos de cáncer actúan

15 inhibiendo síntesis de ADN, ya sea directamente o indirectamente inhibiendo la biosíntesis de precursores de trifosfato desoxirribonucleótidos, para evitar la replicación de ADN y división de células concomitantes. Gilman y otros, Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of

20 Therapeutics, Décima Ed. (McGraw Hill, Nueva York).

A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, Medicine, vol. 3, Ruenstein y Federman, eds. cap. 12, secc. 10, 1998. Casi todos los

25 agentes quimioterapéuticos son tóxicos y la quimioterapia

ocasiona efectos laterales importantes y con frecuencia peligrosos incluyendo nausea severa, depresión de médula ósea e inmunosupresión. Adicionalmente, aún con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas
5 células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, las células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares usados en el protocolo de tratamiento con frecuencia prueban ser resistentes a otros fármacos, aún si los agentes actúan por
10 diferente mecanismos de aquellos de los fármacos usados en el tratamiento específico. Este fenómeno se denomina como fármaco pleyotrópico o resistencia a múltiples fármacos. Debido a la resistencia de los fármacos, muchos cánceres prueban ser o se vuelven resistentes a protocolos de
15 tratamientos quimioterapéuticos.

Otras enfermedades o condiciones asociadas con, o caracterizadas por, angiogénesis indeseadas también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como protamina, heparina y esteroides son
20 útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades específicas. Taylor y otros, Nature 297:307 (1982); Folkman y otros, Science 221:719 (1983); y las Patentes de E.U.A. Nos. 5,001,116 y 4,994,443.

Aún, hay una necesidad importante para métodos de
25 seguridad y efectivos para tratar, prevenir y manejar cáncer

y otras enfermedades y condiciones, particularmente para enfermedades que son resistentes a tratamientos normales, tal como cirugía, terapia por radiación, quimioterapia y terapia hormonal, mientras que reduce o evita las toxicidades y/o efectos laterales asociados con las terapias convencionales.

3. SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se dirige en parte, a compuestos de isoindol de N-metilaminometilo, y sales, solvatos (v.gr., hidratos) profármacos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Esta invención también abarca métodos para tratar y manejar varias enfermedades o trastornos. Los métodos comprenden administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento o manejo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también abarca métodos para evitar varias enfermedades y trastornos, que comprende administrar a un paciente que necesita de dicha prevención, una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de esta invención. o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención, también abarca composiciones farmacéuticas, formas de dosis unitarias solas, regimenes de dosificación y equipos que comprenden un compuesto de esta invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármacos farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En una modalidad, esta invención abarca compuestos de isoindol N-metilaminometílico y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra modalidad, esta invención abarca métodos para tratar, manejar, y prevenir varias enfermedades y trastornos, que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento o prevención en una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de esta invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármacos farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de enfermedades y trastornos se describen en la presente.

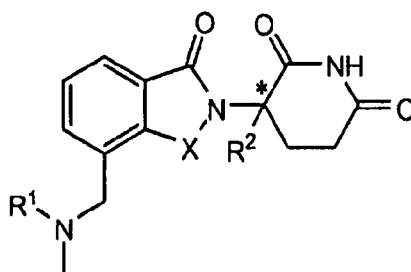
En modalidades particulares, un compuesto de esta invención, o sal, solvato, estereoisómero o profármacos farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") o tratamiento. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (v.gr., proteínas y

anticuerpos), ejemplos de los cuales se proveen en la presente, así como células de tallos. Los métodos o terapias que se pueden usar en combinación con la administración de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, cirugía, transfusiones sanguíneas, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de radiación, y otras terapias no basadas en fármacos usadas actualmente para tratar, prevenir o manejar varios trastornos descritos en la presente.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas (v.gr, formas de dosis unitarias solas) que se pueden usar en métodos descritos en la presente. Las composiciones farmacéuticas particulares comprenden incompuesto de esta invención, o una sal, solvato, estereoisómero, o profármacos farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un segundo agente activo.

4.1 COMPUESTOS

En una modalidad, esta invención abarca compuestos de la fórmula (I):



(I)

y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

* denota centro quiral;

X es CH_2 o $\text{C}=\text{O}$;

5 R^1 es H, alquilo de (C_1-C_8) , cicloalquilo de (C_3-C_7) , alquenilo de (C_2-C_8) , alquinilo de (C_2-C_8) , bencilo, arilo, alquil de (C_0-C_4) -heterocicloalquilo de $(\text{C},-\text{C}_6)$, alquilo de (C_0-C_4) -heteroarilo de (C_2-C_9) , $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}(\text{S})\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, (alquilo de C_1-C_8)- $\text{N}(\text{R}^6)_2$, alquilo de (C_1-C_8) - OR^5 , alquilo de
10 (C_1-C_8) - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$, $\text{C}(\text{S})\text{NHR}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3'}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^3\text{R}^3$ o alquilo de (C_1-C_8) - $\text{O}(\text{CO})\text{R}^5$;

R^2 es H, CH_3 , o alquilo de (C_2-C_8) ;

R^3 y $\text{R}^{3'}$ son independientemente

alquilo de (C_1-C_8) ;

15 cicloalquilo de (C_3-C_7) ;

alquenilo de (C_2-C_8) ;

alquinilo de (C_2-C_8) ;

bencilo; alquilo de (C_0-C_4) - arilo de $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$, opcionalmente sustituido con uno o más de:

20 alquilo de (C_1-C_6) , dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno,

alcoxi de (C_1-C_6) , dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, SCY_3 , en donde Y es hidrógeno o halógeno, NZ_2 , en donde Z es hidrógeno o alquilo
25 de (C_1-C_6)

alquilenodioxo de (C₁-C₆), o

halógeno;

alquilo de (C₀-C₄)-heterocicloalquilo de (C₁-C₆);

alquilo de (C₀-C₄)-heteroarilo de (C₂-C₉);

5 alquilo de (C₀-C₈)-N(R⁶)₂;

alquilo de (C₁-C₈)-OR⁵;

alquilo de (C₁-C₈)-C(O)OR⁵;

alquilo de (C₁-C₈)-O(CO)R⁵; o

C(O)OR⁵;

10 R⁴ es alquilo de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈),
alquino de (C₂-C₈), alquilo de (C₁-C₄)-OR⁵, bencilo, arilo,
alquilo de (C₀-C₄)-heterocicloalquilo de (C₁-C₆), o alquilo de
(C₀-C₄)-heteroarilo de (C₂-C₉);

15 R⁵ es alquilo de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈),
alquino de (C₂-C₈), bencilo, arilo de (C₅-C₁₀), o heteroarilo
de (C₂-C₉);

20 cada vez que R⁶ es independientemente H, alquilo de
(C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈), alquino de (C₂-C₈), bencilo,
arilo de (C₅-C₁₀), heteroarilo de (C₂-C₉), o alquilo de (C₀-C₈)
-C(O)O-R⁵, o dos grupos R⁶ pueden unirse para formar un grupo
heterocicloalquilo.

En una modalidad, X es C=O. En otra modalidad, X es
CH₂.

25 En una modalidad, R¹ es H. En otra modalidad, R¹ es
CH₃. En otra modalidad, R¹ es alquilo de (C₂-C₈). En otra

modalidad, R^1 es cicloalquilo de C_3-C_7). En otra modalidad, R^1 es alqueno de (C_2-C_8) . En otra modalidad, R^1 es alqueno de (C_2-C_8) . En otra modalidad, R^1 es bencilo. En otra modalidad, R^1 es arilo. En otra modalidad, R^1 es alquilo de (C_0-C_4) -
5 heterocicloalquilo de (C_1-C_6) . En otra modalidad, R^1 es (C_0-C_4) -heteroarilo de (C_2-C_9) . En otra modalidad, R^1 es $C(O)R^3$. En otra modalidad, R^1 es $C(S)R^3$. En otra modalidad, R^1 es $C(O)OR^4$. En otra modalidad, R^1 es alquilo de $(C_1-C_8)-N(R^6)_2$. En otra modalidad, R^1 es alquilo de $(C_1-C_8)-OR^5$. En otra
10 modalidad, R^1 es $C(O)NH$ -alquilo de (C_0-C_4) -arilo de (C_5-C_{10}) , en donde el arilo es opcionalmente sustituido como se describió en la presente. En otra modalidad, R^1 es $C(S)NHR^3$. En otra modalidad, R^1 es $C(O)NR^3R^{3'}$. En otra modalidad, R^1 es $C(S)NR^3R^{3'}$. En otra modalidad, R^1 es alquilo de $(C_1-C_8)-$
15 $O(CO)R^5$.

En una modalidad, R^2 es H. En otra modalidad, R^2 es alquilo de (C_1-C_8) .

En una modalidad, R^3 es alquilo de (C_1-C_8) . En otra modalidad, R^3 es cicloalquilo de (C_3-C_7) . En otra modalidad, R^3 es alqueno de (C_2-C_8) . En otra modalidad, R^3 es alqueno de (C_2-C_8) . En otra modalidad, R^3 es bencilo. En otra modalidad, R^3 es alquilo de (C_0-C_4) -arilo de (C_5-C_{10}) , opcionalmente sustituido con uno o más de: alquilo de (C_1-C_6) , dicho propio alquilo opcionalmente sustituido con uno o más
20 de halógeno; NZ_2 en donde Z es hidrógeno o alquilo de (C_1-C_6) ;
25

alquilenodioxi de (C_1-C_6) ; o halógeno. En otra modalidad, R^3 es alquilo de (C_0-C_4) -heterocicloalquilo de (C_1-C_6) . En otra modalidad, R^3 es alquilo de (C_0-C_4) -heteroarilo de (C_2-C_9) . En otra modalidad, R^3 es alquilo de $(C_0-C_8)-N(R^6)_2$. En otra
5 modalidad, R^3 es alquilo de $(C_1-C_8)-OR^5$. En otra modalidad, R^3 es alquilo de $(C_1-C_8)-C(O)OR^5$. En otra modalidad, R^3 es alquilo de $(C_1-C_8)-O(C)OR^5$. En otra modalidad, R^3 es $C(O)OR^5$.

En una modalidad, $R^{3'}$ es alquilo de (C_1-C_8) . En otra modalidad, $R^{3'}$ es cicloalquilo de (C_3-C_7) . En otra modalidad,
10 $R^{3'}$ es alqueno de (C_2-C_4) . En otra modalidad, $R^{3'}$ es alqueno de (C_2-C_8) . En otra modalidad, $R^{3'}$ es bencilo. En otra modalidad, $R^{3'}$ es arilo. En otra modalidad, $R^{3'}$ es alquilo de (C_0-C_4) -heterocicloalquilo de (C_1-C_6) . En otra modalidad, $R^{3'}$ es alquilo de (C_0-C_4) -heteroarilo de (C_2-C_9) . En
15 otra modalidad, $R^{3'}$ es alquilo de $(C_0-C_8)-N(R^6)_2$. En otra modalidad, $R^{3'}$ es alquilo de $(C_1-C_8)-OR^5$. En otra modalidad, $R^{3'}$ es alquilo de $(C_1-C_8)-C(O)OR^5$. En otra modalidad, $R^{3'}$ es alquilo de $(C_1-C_8)-O(CO)R^5$. En otra modalidad, $R^{3'}$ es $C(O)OR^5$.

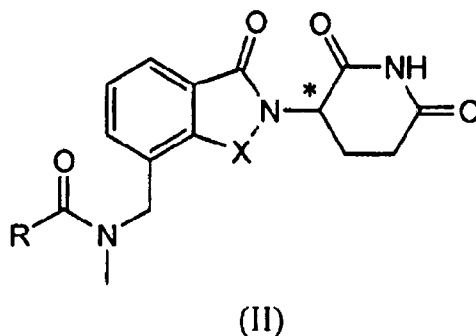
En una modalidad, R^4 es alquilo de (C_1-C_8) . En otra
20 modalidad, R^4 es alqueno de (C_2-C_8) . En otra modalidad, R^4 es alqueno de (C_2-C_8) . En otra modalidad, R^4 es alquilo de $(C_1-C_4)-OR^5$. En otra modalidad, R^4 es bencilo. En otra modalidad, R^4 es arilo. En otra modalidad, R^4 es alquilo de (C_0-C_4) -heterocicloalquilo de (C_1-C_6) . En otra modalidad, R^4 es
25 alquilo de (C_0-C_4) -heteroarilo de (C_2-C_9) .

En una modalidad, R^5 es alquilo de (C_1-C_5) . En otra modalidad, R^5 es alquenoilo de (C_2-C_8) . En otra modalidad, R^5 es alquenoilo de (C_2-C_8) . En otra modalidad, R^5 es bencilo. En otra modalidad, R^5 es arilo de (C_5-C_{10}) . En otra modalidad, R^5 es heteroarilo de (C_2-C_9) .

En una modalidad, R^6 es H. En otra modalidad, R^6 es alquilo de (C_1-C_8) . En otra modalidad, R^6 es alquenoilo de (C_2-C_8) . En otra modalidad, R^6 es alquenoilo de (C_2-C_8) . En otra modalidad, R^6 es bencilo. En otra modalidad, R^6 es alquilo de $(C_0-C_8)-C(O)O-R^5$. En otra modalidad, dos grupos R^6 se unen para formar un grupo heterocicloalquilo.

En otras modalidades, esta invención abarca cualquier combinación de X, R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^5 , y/o R^6 como se exhibió antes.

En una modalidad, esta invención abarca compuestos de la fórmula (II):



y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

* denota centro quiral;

X es CH₂ o C=O;

R es alquilo de (C₁-C₆); alcoxi de (C₁-C₆); amino;
alquil-amino de (C₁-C₆); dialquilamino; en donde cada uno de
5 los grupos alquilo es independientemente alquilo de (C₁-C₆);
alquilo de (C₀-C₄)-arilo de (C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido
con uno o más de alquilo de (C₁-C₆), alcoxi de (C₁-C₆) o
halógeno; heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente
sustituido con uno o más de alquilo de (C₁-C₆); -NHR'; o
10 alquilo de (C₀-C₈)-N(R'')₂;

R' es: alquilo de (C₁-C₆);

alquilo de (C₀-C₄)-arilo de (C₆-C₁₀), opcionalmente
sustituido con uno o más de

alquilo de (C₁-C₆), dicho alquilo opcionalmente
15 sustituido con uno o más de halógeno,

alcoxi de (C₁-C₆), dicho alcoxi opcionalmente
sustituido con uno o más de halógeno,

alquilenodioxo de (C₁-C₆), o

halógeno; o

20 heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente
sustituido con uno o más de alquilo de (C₁-C₆); y cada
ocurrencia de R'' es independientemente H, alquilo de (C₁-C₈),
alqueno de (C₂-C₈), alqueno de (C₂-C₈), bencilo, arilo de
(C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alquilo de (C₀-C₈)-
25 C(O)O-alquilo de (C₁-C₈).

En una modalidad, X es C=O. En otra modalidad, X es CH₂.

En una modalidad, R es alquilo de (C₁-C₆). En ciertas modalidades específicas, R es metilo, etilo, propilo, 5 ciclopropilo, o hexilo.

En otra modalidad, R es alcoxi de (C₁-C₆). En ciertas modalidades específicas, R es t-butoxi.

En otra modalidad, R es amino. En otra modalidad, R es alquilo de (C₁-C₆)-amino. En otra modalidad, R es 10 dialquilamino, en donde cada uno de los grupos alquilo es independientemente alquilo de (C₁-C₆). En ciertas modalidades específicas, R es dimetilamino.

En otra modalidad, R es alquilo de (C₀-C₄)-arilo de (C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de 15 (C₁-C₆), alcoxi de (C₁-C₆), o halógeno. En ciertas modalidades específicas, R es fenilo o -CH₂-fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de metilo y/o halógeno.

En otra modalidad, R es heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo 20 de (C₁-C₆). En ciertas modalidades específicas, R es piridilo o furanilo.

En otra modalidad, R es -NHR'.

En una modalidad, R' es alquilo de (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno. En

ciertas modalidades específicas, R' es metilo, etilo, propilo, t-butilo, ciclohexilo o trifluorometilo.

En otra modalidad, R' es alquilo de (C₀-C₄)-arilo de (C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de (C₁-C₆), alcoxi de (C₁-C₆), alquilenodioxo de (C₁-C₆) o halógeno. En ciertas modalidades específicas, R' es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de metilo, metoxi y/o cloruro. En otra modalidad, R' es naftilo. En otra modalidad, R' es fenilo, sustituido con alquilenodioxo de (C₁-C₆), específicamente, metilenodioxo. En otra modalidad, R' es toluilo.

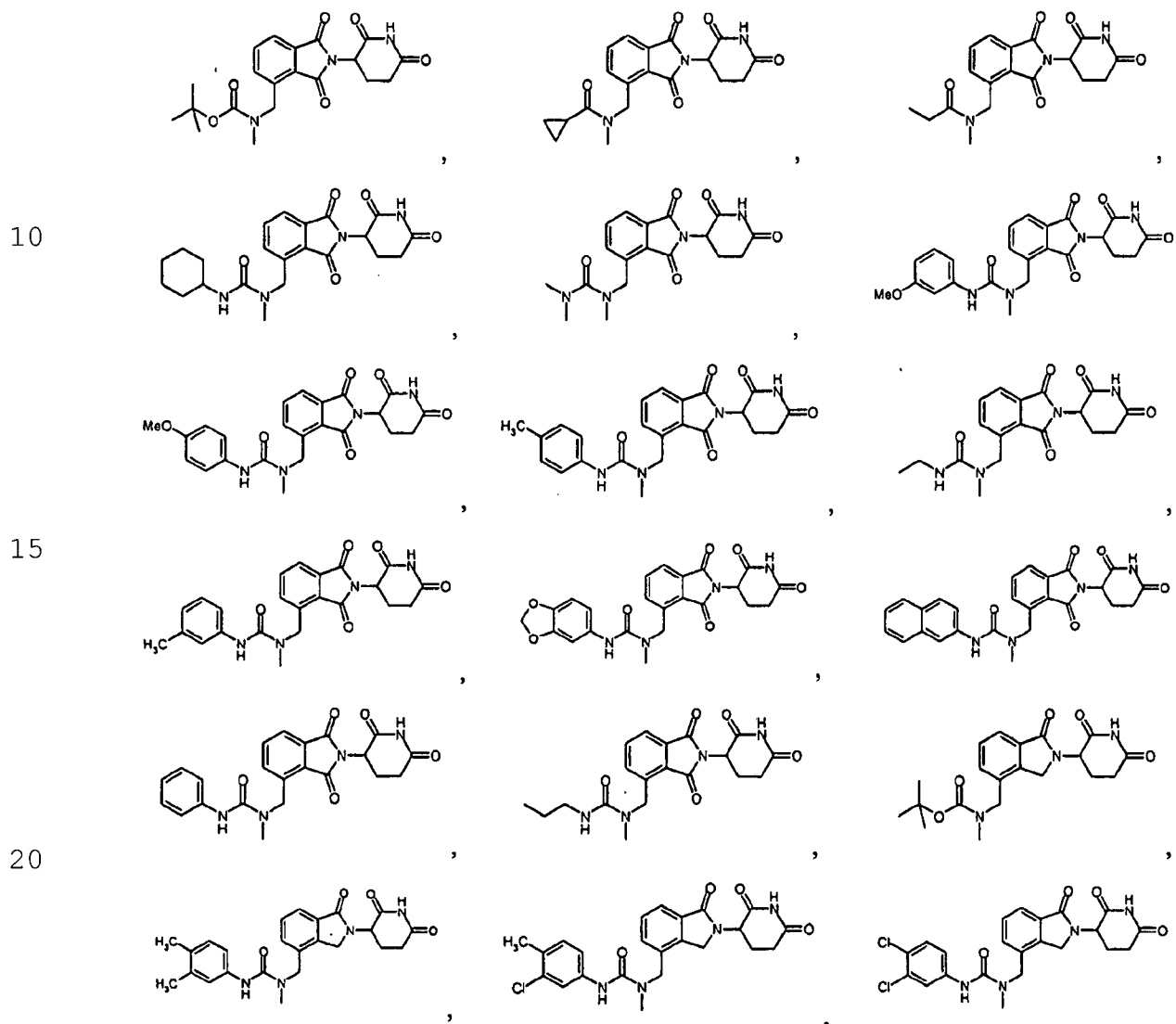
En otra modalidad, R' es heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de (C₁-C₆). En ciertas modalidades específicas, R' es piridilo o naftilo.

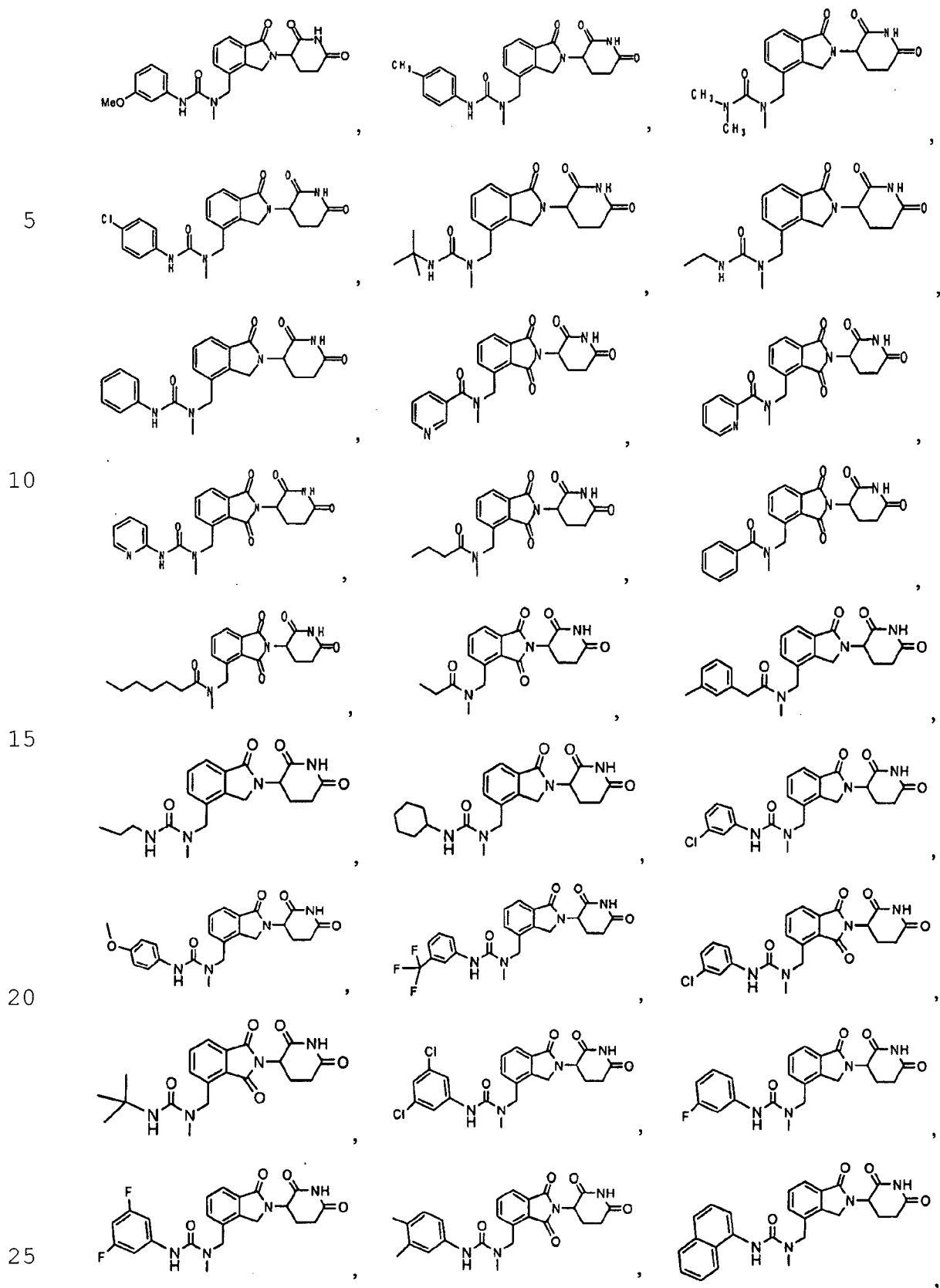
En otra modalidad, R es alquilo de (C₀-C₈)-N(R'')₂.

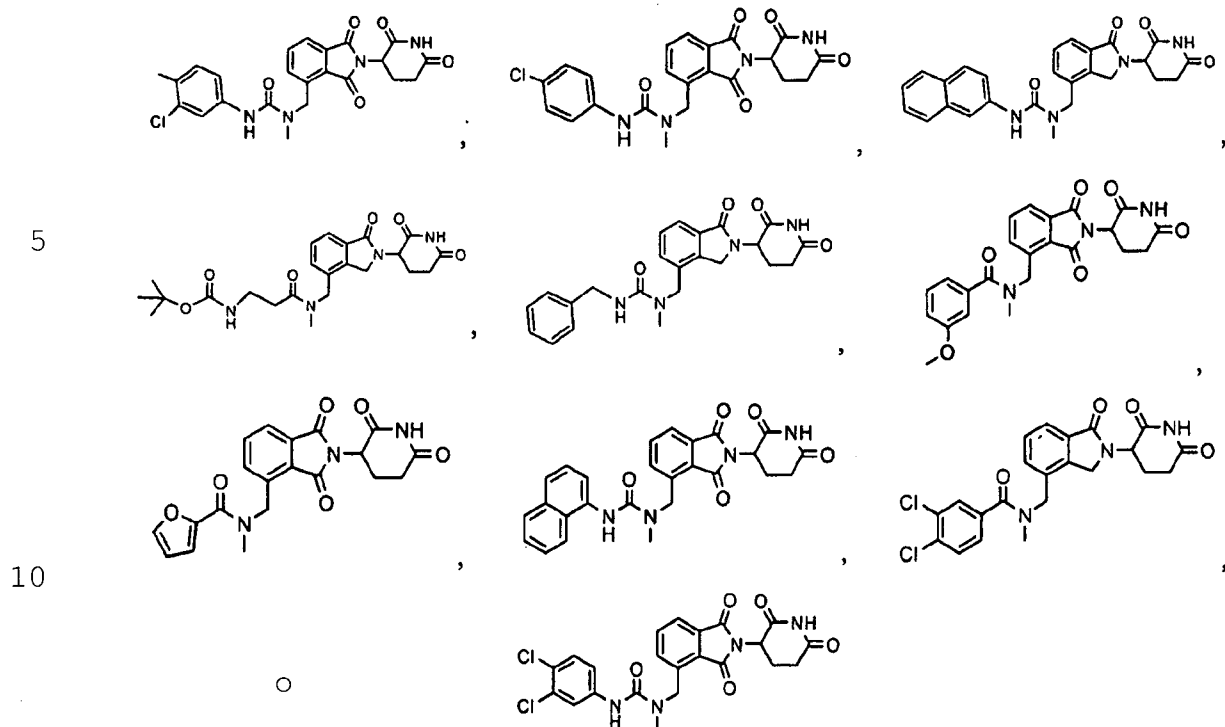
En otra modalidad, R'' es H. En otra modalidad, R'' es alquilo de (C₁-C₈). En otra modalidad, R'' es alqueno de (C₂-C₈). En otra modalidad, R'' es alqueno de (C₂-C₈). En otra modalidad, R'' es bencilo. En otra modalidad, R'' es arilo de (C₆-C₁₀). En otra modalidad, R'' es heteroarilo de 5 a 10 miembros. En otra modalidad, R'' es alquilo de (C₀-C₈)-C(O)O-alquilo de (C₁-C₈). En una modalidad específica, uno de R'' es H y el otro de R'' es alquilo de (C₀-C₈)-C(O)O-alquilo de (C₁-C₈), en particular, -COMO-isobutilo.

En otras modalidades, esta invención abarca cualquier combinación de X, R, y/o R' como se exhibió antes.

Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los listados más adelante o una sal, solvato (v.gr., hidrato), o
5 estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:







15 Como se usa en la presente, y a menos que se
 especifique de otra manera, el término "sal farmacéuticamente
 aceptable" se refiere a sales preparadas de ácidos no tóxicos
 farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y
 ácidos orgánicos. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen
 20 ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, pero no limitados
 a, ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico,
 benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico,
 fumárico, furoico, gluconico, glutámico, glucorenico,
 galacturónico, glicídico, hidrobrómico, clorhídrico,
 25 isetiónico, láctico, maleico, malico, mandélico,

metansulfónico, músico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico adecuados.

Como se usa en al presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "solvato" significa un compuesto provisto en la sal presente o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. En donde el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "profármacos" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar, o de otra manera reaccionar bajo condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para dar el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que comprenden porciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, esteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizable,s carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden las porciones -NO, -NO₂,, -ONO, o -ONO₂. Los profármacos normalmente pueden prepararse usando métodos bien

conocidos, tales como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (manfred E. Wolff ed. 5a. ed. 1995) y Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985).

5 Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significa un compuesto que sea: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto grupo puede convertir sobre el compuesto propiedades ventajosas in vivo, tal como absorción, duración de acción, o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo al
10 compuesto biológicamente activo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilolaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y aminas de poliéter.

15 Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantiomérica/estereoméricamente puros y entantiomérica/estereoméricamente enriquecidos provistos en la presente.

Como se usa en la presente y a menos que se indique de otra manera, el término "estereoisoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y esta sustancialmente libre de otros estereoisómeros de dicho compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral será sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales será sustancialmente libre de otros diaestereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprenden más de aproximadamente 80% en peso del estereoisómero del compuesto y menor a aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente mayor a alrededor de 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferiblemente mayor a aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menor aproximadamente 5% en peso de los estereoisómeros del compuesto y menores a aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en la presente y a menos que se indique de otra manera, el término "estereoméricamente enriquecido" significa una composición que comprende más de aproximadamente 55% en peso de un estereoisómero de un

compuesto, mayor a aproximadamente 60% en peso de un estereoisómero de un compuesto, preferiblemente mayor aproximadamente 70% en peso, más preferiblemente mayor a aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero de un
5 compuesto.

Como se usa en la presente, y a menos que se indique de otra manera, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral (v.gr., >97% eee).
10 Similarmente, el término "enantioméricamente enriquecido" significa una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se usa en al presente, y amenos que se indique de otra manera, el término "alquilo" se refiere a una cadena
15 recta saturada o hidrocarburo ramificado que tiene el número de átomos de carbono como se especifica en la presente. Alquilos de cadena recta saturada representativa incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados
20 incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -ter-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutinilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El término "alquilo" también abarca cicloalquilo.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "cicloalquilo" significa una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin alternar o que se forme resonancia de
5 dobles enlaces entre los átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos. Ejemplos de cicloalquilos no sustituidos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y adamantilo. Un cicloalquilo puede ser sustituido con uno o más de los sustituyentes como
10 se definen más adelante.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "alquenilo" significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, específicamente de 2-10 átomos de
15 carbono, más específicamente 2-6 átomos de carbono e incluyendo por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenilos de (C_2-C_{10}) de cadena recta y ramificados representativos incluyen vinilo, alilo, 1 -butenilo, 2-butenilo, isobutiloenilo, 1 -pentenilo, 2-pentenilo, 3-
20 metilo- 1-butenilo, 2-metilo-2-butenilo, 2,3-dimetilo-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, y 3-decenilo. El doble enlace de un grupo alquenilo puede ser

no conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Un grupo alqueno puede ser no sustituido o sustituido.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "alquino" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, específicamente de 2 a 10 átomos de carbono, más específicamente de 2 a 6 átomos de carbono e incluyendo por lo menos un triple enlace de carbono-carbono. Los alquinos de (C_2-C_{10}) de cadena recta y ramificados representativos incluyen acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-metil-1-butino, 4-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 5-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 6-heptino, 1-octino, 2-octino, 7-octino, 1-nonino, 2-nonino, 8-nonino, 1-decino, 2-decino, 9-decino, y similares. El triple enlace de un grupo alquino puede ser no conjugado o conjugado a otro grupo insaturado. Un grupo alquino puede ser no sustituido o sustituido.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "alcoxi" se refiere a $-O-(alquilo)$, en donde alquilo se definen en la presente. Ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, $-OC_3$, $-OC_2C_3$, $-O(C_2)_2C_3$, $-O(C_2)_3C_3$, $-O(C_2)_4C_3$, $-O(C_2)_5C_3$, $-O$ -ciclopropilo, $-O$ -isobutilo, y similares.

34

Como se usa en la presente, el término "arilo" significa un anillo aromático carboxílico que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Los átomos en el anillo de un grupo arilo carboxílico son átomos de carbono. Las estructuras del anillo de arilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras en el anillo tales como compuestos mono-, bi-, o tricíclicos así como porciones carboxílicas benzo-fusionadas tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Específicamente, el grupo arilo es un anillo monocíclico o anillo bicíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, antracenilo, fluórenlo, indenilo, azuleno, fenantrenilo y naftilo.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "heteroarilo" significa un anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo, del cual por lo menos uno de (v.gr., uno, dos, o tres) es un heteroátomo (v.gr., nitrógeno, oxígeno o azufre). Las estructuras en el anillo de heteroarilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras en el anillo tales como compuestos mono-, bi-, o tricíclicos, así como porciones heterocíclicas fusionadas. Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, tiazolilo, benzotiofenilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo,

indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo,
benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo,
pirazolilo, isotiazolilo, puridinilo, piridazinilo,
pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo,
5 ftalazinilo, quinazolinilo, benzoquinazolinilo,
quinoxalinilo, acridinilo, pirimidilo, oxazolilo,
benzo[1,3]dioxol y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina.

Como se usa en la presente, y a menos que se
especifique de otra manera, el término "heterocicloalquilo"
10 se refiere a un grupo cicloalquilo en el cual por lo menos
uno de los átomos de carbono en el anillo se reemplaza por un
heteroátomo (v.gr., O, S, o N), tal como, pero no limitado a
morfolino o piperidinilo.

Se deberá observar que si hay una discrepancia
15 entre una estructura descrita y un nombre dado a dicha
estructura, la estructura descrita deberá tener más peso.
Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción
de una estructura no se indica, con, por ejemplo, líneas
negritas o punteadas, la estructura o porción de la
20 estructura será interpretada como abarcando todos los
estereoisómeros de la misma.

4.2 MÉTODOS DE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y MANEJO

Esta invención abarca métodos para tratar, prevenir
25 y/o manejar varias enfermedades o trastornos usando un

gb

compuesto de esta invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármacos farmacéuticamente aceptable del mismo. Sin estar limitado por una teoría particular, los compuestos provistos en la presente pueden controlar

5 angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citocinas incluyendo, pero no limitado a $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-12 , IL-18 , GM-CSF y/o IL-6 . Sin estar limitado por una teoría particular, los compuestos provistos en la presente pueden estimular la producción de ciertas citocinas incluyendo IL-

10 10, y también actúan como una señal co-estimulante para la activación de células T, dando como resultado producción incrementada de citocinas tales como, pero no limitado a, IL-12 y/o $\text{IFN-}\gamma$. Además, los compuestos provistos en la presente pueden incrementar los efectos de las células NK de

15 citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (DAC, por sus siglas en inglés). Además, los compuestos provistos en al presente pueden ser inmunomoduladores y/o citotóxicos, y por lo tanto pueden ser útiles como agentes quimioterapéuticos. Consecuentemente, sin estar limitado por una teoría

20 particular, algunas o todas las características poseídas por los compuestos provistos en la presente pueden volverlos útiles par tratar, manejar y/o evitar varias enfermedades o trastornos.

Ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen,

25 pero no se limitan a, cáncer, trastornos asociados con

angiogénesis, dolor incluyendo Síndrome de Dolor Regional Complejo ("CRPS", por sus siglas en inglés), Degeneración Macular ("MD", por sus siglas en inglés) y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, 5 trastornos relacionados con asbestos, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos de CNS, daño al CNS, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (v.gr., anemia), TNF α y otros 10 trastornos relacionados con citoquinas y otras varias enfermedades y trastornos.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un 15 paciente que sufre de la enfermedad o trastorno específico, que reduce la severidad de la enfermedad o trastorno o retarda o disminuye la progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, los términos "previene", 20 "prevenir" y "prevención" contemplan una acción que ocurre antes de que un paciente empiece a sufrir de la enfermedad o trastorno específico, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente, y a menos que se indique de otra manera, los términos "manejar", "manejando" y "manejo" abarcan prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno específicos en un paciente que ya ha sufrido de la enfermedad o trastorno y/o alarga el tiempo en el que un paciente quien ha sufrido de la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o cambiando la forma en la que responde un paciente a la enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proveer un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o condición, o para retardar o reducir al mínimo uno o más síntomas asociados con la enfermedad o condición. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora terapia global, reduce o evita síntomas u ocasiona la enfermedad o condición, y aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para evitar una enfermedad o condición, o uno o

39

más síntomas asociados con la enfermedad o condición, o evitar su recurrencia. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Ejemplos de cáncer y condiciones precancerosas incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes de E.U.A. Nos. 6,281,230, y 5,635,517 de Muller y otros, en varias solicitudes de patentes de E.U.A. de Zeldis, incluyendo las solicitudes nos. 10/411,649, presentada el 11 de abril, 2003 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 10/438,213 presentada el 15 de mayo de 2003 (Treatment of Various Types of Cancer); y 10/411,656, presentada el 11 de abril de 2003 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Ejemplos también incluyen aquellos descritos en PCT/US04/14004, presentada el 5 de mayo de 2004. Todas estas referencias se incorporan aquí en su totalidad por referencia.

Los ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cánceres de la piel, tales como melanoma; nodo linfático; mama, cervix; útero, tracto gastrointestinal; pulmón; ovario, próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; huesos; bazo; hígado; vejiga; laringe; pasajes nasales; y cánceres relacionados con SIDA. Los compuestos son particularmente

40

útiles para tratar cánceres de la sangre y médula ósea, tal como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas, y mielocíticas. Los compuestos de la invención se pueden usar
5 para tratar, prevenir o manejar tumores primarios o metastáticos.

Otros cánceres específicos incluyen, pero no están limitados a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis múltiple del
10 cerebro, multiformes de glioblastoma, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno con prognosis pobre, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplástico, ologendroglioma anaplástico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorectal de
15 Dukes C & D, carcinoma colorectal no reseccionable, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda de carótida, linfoma de Hodgkin, linfoma que no es de Hodgkin, linfoma de Células T cutáneas, linfoma de Células B cutáneas, linfoma de Células B grandes difusas,
20 linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastático (melanoma localizado, incluyendo, pero no limitado a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido
25 blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de

41

células de Langerhans, liemiosarcoma, fibrodisplasia osificans progresiva, cáncer de próstata refractaria hormonal, sarcoma de tejido blando de alto riesgo resecionado, carcinoma hepatocelular no resecionable, 5 macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastático en etapa IV que depende de andrógenos, cáncer de próstata insensible a las hormonas, cáncer de próstata 10 insensible a quimioterapia, carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de tiroides folicular, carcinoma de tiroides medular, y leiomioma. En una modalidad específica, el cáncer es metastático. En otra modalidad, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

15 En una modalidad específica, esta invención abarca métodos para tratar, prevenir o manejar varias formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocitica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo 20 leucemias que son reincidentes, refractarias o resistentes, como se describió en la publicación de E.U.A. No. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006, que se incorpora en su totalidad por referencia.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas 25 malignos de los tejidos que forman la sangre. La leucemia

42

incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser reincidente, refractaria o resistente a la

5 terapia convencional. El término "reincidente" se refiere a una situación en donde los pacientes que han tenido una remisión de leucemia después de la terapia tienen un retorno de células de leucemia en la médula y una disminución en células sanguíneas normales. El término "refractario o

10 resistente" se refiere a una circunstancia en donde los pacientes, después del tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residuales en su médula.

En otra modalidad específica, esta invención abarca métodos para tratar, prevenir o manejar varios tipos de

15 linfomas, incluyendo linfoma que no es de Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas de retículo endotelial y linfáticos. "NHL" se refiere a proliferación monoclonal maligno de células linfoides en sitios del sistema inmune,

20 incluyendo nodos linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células del manto, MCL, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, ILL, linfoma linfocítico pobremente diferenciado difuso, PDL, linfoma

25 centrocítico, linfoma de células pequeñas separadas difusas,

43

DSCCL, linfoma folicular, y cualquier tipo de linfomas de células de manto que pueden observarse bajo el microscopio (linfoma de zona nodular, difusa, blástica y de manto).

Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizado por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina y rubeosis (neovascularización del ángulo). Los ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, enfermedad de Crohn, falla cardíaca, falla cardíaca avanzada, daño renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, debilidad, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbesto, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada con malignidad, apoplejía, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, y síndrome de supresión de 5q.

Ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos en la publicación de patente de E.U.A. No. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005,

44

que se incorpora aquí por referencia. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero no están limitados a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y dolor post-operativo.

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

10 Ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpatética refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpatéticamente, causalgia, atrofia Sudeck de huesos, algoneurodistrofia, 15 síndrome de mano y hombro, distrofia post-traumática, neuralgia trigeminal, neuralgia pos-herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor de extremidades oculto, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor de daño de médula espinal, dolor post-apoplejía central, radiculopatía, 20 neuropatía diabética, dolor de post-apoplejía, neuropatía luetica, y otras condiciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade.

Como se usa en la presente, los términos "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes

H5

relacionados" significan un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, , ya sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que no es usualmente doloroso) e

5 hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que usualmente solo es moderadamente doloroso); dolor que es desproporcionado al evento de incitación (v.gr., años de dolor severo después de un esguince del tobillo), dolor regional que no se limita a la distribución de un solo

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

Ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen,

15 pero no se limitan a, los descritos en la publicación de patentes de E.U.A. No. 2004/0091455, publicadas el 13 de mayo de 2004, que se incorporan aquí por referencia. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel

20 caracterizados con sobrecrecimiento de la epidermis, acné y arrugas.

Como se usa en la presente, el término "queratosis" se refiere cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa

25 callosa, incluyendo pero no limitado a queratosis actínica,

46

queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis follicularis (enfermedad de Darier), queratosis follicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmaris et plantaris), queratosis pilaris, y

5 estucoqueratosis. El término "queratosis actínica" también se refiere a queratosis senil, queratosis senil, verrugas seniles, planas seniles, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" también se refiere a verruga seborreica, verruga senil, o papiloma de

10 células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: apariencia rugosa, escamas, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en superficies expuestas (v.gr., cara, manos, oídos, cuello, piernas y tórax), excrescencias de queratina denominadas como

15 cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentiginas pigmentadas, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión de célula a célula anormal, infiltrados inflamatorios densos

20 y prevalencia pequeña de carcinomas de células escamosas.

Ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados con sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero no se limitan a, cualesquiera condiciones, enfermedades o trastornos marcadas por la presencia de

25 sobrecrecimientos de la epidermis, incluyendo pero no

47

limitado a, infecciones asociadas con virus de papiloma, queratosis arsénico, signo de Láser-Trélat, disqueratoma verrugosa (WD, por sus siglas en inglés), tricostasis espinulosa (TS, por sus siglas en inglés),
5 eritroqueratodermia variable (EKV, por sus siglas en inglés), ictiosis fetal (ictiosis arlequín), almohadilla de nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP, por sus siglas en inglés), acrochordones, cuerno cutáneo,
10 enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa negra (DPN, por sus siglas en inglés), síndrome de nevus epidérmico (ENS, por sus siglas en inglés), ictiosis vulgaris, molusco contagioso, prurigo nodular, y acantosis nigricans (AN, por sus siglas en inglés).

15 Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no están limitadas a, aquellas descritas en la publicación de E.U.A. No. 2005/0239842A1, publicada el 12 de mayo de 2005, que se incorpora aquí por referencia. Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados.
20 Ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH, por sus siglas en inglés); hipertensión pulmonar secundaria (SPH, por sus siglas en inglés); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar;
25 hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en

48

inglés); hipertensión de arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA, por sus siglas en inglés); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar clases funcionales I a IV; e

5 hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar,

10 enfermedad vascular de colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección de virus de VIH, fármacos y toxinas tales como felfluraminas, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de pulmón intersticial, trastornos

15 respiratorios del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a alta altitud, enfermedad de pulmón neonatal, displasia alveolar capilar, enfermedad de drepanocitosis, otros trastorno de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad de tejido conectivo, lupus incluyendo

20 lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Ejemplos de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. No. 2005/0100529, publicada el 12 de

25 mayo de 2005, que se incorpora aquí por referencia. Ejemplos

49

específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasis redondeada, masas
5 fibróticas y cáncer de pulmón.

Ejemplos de enfermedades parásitas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la solicitud de E.U.A. No. 11/271,963, presentada el 14 de noviembre de 2005, que se incorpora aquí por referencia. Las enfermedades parásitas
10 incluyen enfermedades y trastornos ocasionados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero no limitados a, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* L. donovari, *L. infantum*, *L. aetiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*,
15 *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Tripanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, y *O. volvulus*. También se abarcan otras enfermedades y trastornos ocasionados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero no limitados a, *Babesia bovis*,
20 *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.*, y *Theileria ssp.*. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis,
25 giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis,

microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, ancilostomiasis, estngiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis, y dermatitis ocasionada por esquistosomas animales.

5 Ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la solicitud de E.U.A. No. 11/289,723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia
10 de anticuerpos con Igs normales o elevados, ataxia-tenlangiectasia, síndrome linfocítico limitado, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de IgG con hiper-IgM, supresiones de cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgénesis reticular,
15 síndrome de Nezelof, deficiencia de subclase de IgG selectiva, hipogamaglobulinemia temporal de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agamaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia combinada severa ligada a X.

Ejemplos de trastornos de CNS incluyen, pero no se
20 limitan a, aquellos descritos en la solicitud provisional de E.U.A. No. 60/533,862, presentada el 30 de diciembre de 2003, y la solicitud de E.U.A. copendiente no. 11/022,075, presentada el 23 de diciembre de 2004, ambas de las cuales se incorporan aquí por referencia. Ejemplos específicos
25 incluyen, pero no se limitan a, Esclerosis Lateral

Amiotrofica, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosos Múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos tales como Síndrome de Tourette, delirio, o alteraciones en la consciencia que
5 ocurren en un corto tiempo, y trastornos amnésicos, o daños a la memoria discreta que ocurren en ausencia de otros daños al sistema nervioso central.

Ejemplos de daños del CNS y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la
10 solicitud provisional de E.U.A. no. 60/630,599, presentada el 23 de noviembre de 2004, que se incorpora aquí por referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesión/daño al CNS y síndromes relacionados, incluyen, por no se limitan a, lesión al cerebro primario, lesión al
15 cerebro secundario, lesión al cerebro traumática, lesión al cerebro focal, lesión axonal difusa, lesión de la cabeza, conmoción, síndrome después de la conmoción, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmica, epilepsia post-traumático, estado vegetativo
20 crónico, SCI completo, SCI incompleto, SCI agudo, SCI subagudo, SCI crónico, síndrome de cordón central, síndrome Brown-Sequard, síndrome de codón anterior, síndrome del cono medular, síndrome de cola de caballo, choque neurogénico, choque espinal, nivel alterado de conciencia, dolor de
25 cabeza, náusea, emésis, pérdida de memoria, mareos, diplopía,

visión borrosa, impedimento emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, incapacidad a concentrarse, nerviosismo, discapacidad del comportamiento, déficit del conocimiento y convulsiones.

5 Otra enfermedad o trastornos incluyen, pero no están limitados a, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedades de reabsorción de
10 huesos, enfermedades inflamatorias palomares crónicas, dermatitis, fibrosis cística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámica, síndrome de sépsis, daño de reperfusión post isquémico, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped,
15 rechazo de injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Chron, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENI en lepra, daño por radiación, cáncer, asma o daño alveolar hiperoxico.

20 Ejemplos de aterosclerosis y condiciones relacionadas incluyen, pero no están limitados a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. No. 2002/0064899, publicada el 9 de mayo de 2002, que se incorpora aquí por referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan
25 a, todas las formas de condiciones que implican

aterosclerosis, incluyendo restenosis después de intervención vascular tal como angioplastia, stenting coronario, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención se contemplan por la invención incluyendo enfermedades del

5 sistema cardiovascular y renal, tal como, pero no limitado a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI, por sus siglas en inglés), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA, por sus siglas en inglés), angioplastia transluminal percutánea de carótidas (PTA, por

10 sus siglas en inglés), injerto de derivación coronaria, angioplastia con implantación de stent, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o popliteal, e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados. La siguiente gráfica

15 provee una lista de las arterias sistémicas principales que pueden necesitar el tratamiento, todos los cuales se contemplan por la invención:

	Arteria	Area Corporal
	Axilar	Hombro y axila
	Braquial	Brazo superior
	Braquicefálica	Cabeza, cuello y brazo
	Celiaca	Se divide en arterias gástrica, esplénica y hepática izquierda
5	Carótida común	Cuello
	Iliaca común	Se divide en las arterias iliaca externa e interna
	Coronaria	Corazón
	Femoral profunda	Muslo
	Digital	Dedos
	Dorsalis pedis	Pies
	Carótida externa	Cuello y regiones externas de cabeza
	Iliaca externa	Arteria femoral
10	Femoral	Muslo
	Gástrica	Estómago
	Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
	Mesentérico inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
	Carótida interna	Cuello y regiones de cabeza interna
	Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, músculos de glúteos, útero y vagina
15	Gástrica izquierda	Esófago y estómago
	Sacra media	Sacro
	Ovárica	Ovarios
	Arco palmar	Manos
	Perineal	Pantorrilla
	Popliteal	Rodilla
	Tibial posterior	Pantorrilla
	Pulmonar	Pulmones
	Radial	Antebrazo
	Renal	Riñón
20	Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
	Subclavia	Hombro
	Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
	Testicular	Testículos
	Cubital	Antebrazo

Ejemplos de síndromes del sueño disfuncional y relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la Solicitud de E.U.A. No. 2005-0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005, que se incorpora aquí por
5 referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, pesadillas, caminar dormido, comer dormido, y sueño disfuncional asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral,
10 dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos, tales como Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, Enfermedad de Huntington,
15 bradiquinesia; rigidez muscular; temblor parquinsoniano, marcha parquinsoniana;; congelación de movimiento, depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi RTS, por sus siglas en inglés), demencia; inestabilidad de la postura; trastornos hipocinéticos; trastornos
20 sinucleinicos; atrofas del sistema múltiple; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelar; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de neuronas motoras con características parquinsonianas; demencia de cuerpo de Lewys; trastornos de patología Tau; parálisis supranuclear progresiva;
25 degeneración corticobasal; demencia frontotemporal;

trastornos de patología amiloide; daño cognitivo moderado; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Cedías-Hagashi; ataxia espinocerebelar SCA-3; parquinsonismo
5 de distonia ligada a X, enfermedad de priones; trastornos hipercinéticos; corea (movimiento involuntario) galismo; temblores de distonía; Esclerosis Lateral Amiotrófico (ALS, por sus siglas en inglés); trauma del SNC y mioclonus.

Ejemplos de hemoblobinopatía y trastornos
10 relacionados incluyen, pero no están limitados a, aquellos descritos en la publicación de E.U.A. No. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005, que se incorpora aquí por referencia. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia drepanocítica, y
15 cualesquiera otros trastornos relacionados con la diferenciación de células de CD34+.

Ejemplos de trastornos relacionados con TNF α incluyen, pero no están limitados a, aquellos descritos en WO 98/03502 y WO 98/54170, ambas de las cuales se incorporan
20 aquí en su totalidad por referencia. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; cachequia; síndrome de insuficiencia respiratoria adulta; enfermedades de reabsorción de huesos tales como artritis; hipercalcemia; Reacción de injerto
25 contra huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento de

tumor; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; daño por repercusión; infarto al miocardio; apoplejía, choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn, infección por VIH y SIDA; trastornos relacionados con NFκB

5 tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped, debilidad, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, eritematosis de lupus sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en SIDA; trastornos relacionados con

10 CAMP tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, daño por reperfusión post isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, falla cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo al injerto, condiciones

15 oncogénicas o cancerosas, enfermedad autoinmune, daños por radiación, y daño alveolar hipóxico; infecciones virales, tales como aquellas ocasionadas por los virus de herpes, conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En otras modalidades, también se abarca el uso de

20 compuestos de esta invención en varias aplicaciones inmunológicas en particular, como auxiliares de vacunas, particularmente auxiliares de vacunas anticancerígenas, como se describió en la Solicitud Provisional de E.U.A. No. 60/712,823, presentada el 1 de septiembre de 2005, que se

25 incorpora aquí en su totalidad por referencia. Este aspecto

de la invención también se refiere a los usos de compuestos de esta invención en combinación con vacunas para tratar o evitar el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros diferentes usos de compuestos inmunomoduladores tales como
5 reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

Las dosis de un compuesto de esta invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, varía dependiendo de factores tales como: indicación específica para ser tratada, evitada o
10 manejada; edad y condición de un paciente; y cantidad del segundo agente activo usado, si hay alguno. Generalmente, un compuesto de esta invención, una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en una cantidad de aproximadamente 0.1
15 mg a alrededor de 500 mg por día y puede ajustarse en una forma convencional (v.gr., la misma cantidad administrada cada día del período tratamiento, prevención o manejo), en ciclos (v.gr. una semana si, una semana no), o en una cantidad que incrementa o disminuye el curso del tratamiento,
20 prevención o manejo. En otras modalidades, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a alrededor de 300 mg, de aproximadamente 0.1 mg a alrededor de 150 mg, de aproximadamente 1 mg a alrededor de 200 mg, de aproximadamente 10 mg a alrededor de 100 mg, de
25 aproximadamente 0.1 mg a alrededor de 50 mg, de

aproximadamente 1 mg a alrededor de 50 mg, de aproximadamente 10 mg a alrededor de 50 mg, de aproximadamente 20 mg a alrededor de 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a alrededor de 20 mg.

5

4.3 SEGUNDOS AGENTES ACTIVOS

Un compuesto de esta invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en métodos y composiciones de la invención. Se piensa que ciertas combinaciones pueden trabajar sinérgicamente en el tratamiento de enfermedades o trastornos de tipos particulares y condiciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Un compuesto de esta invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede trabajar para aliviar efectos adversos asociados con ciertos agentes activos y viceversa.

Uno o más ingredientes o agentes activos pueden usarse en los métodos y composiciones de la invención. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (v.gr., proteínas), o moléculas pequeñas (v.gr., moléculas inorgánicas, organometálicas, u orgánicas, sintéticas).

Ejemplos de agentes activos de moléculas grandes incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyético, citoquinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos específicos de los agentes activos son

5 anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tales como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tal como, por ejemplo, SAHA y LAQ 824), inhibidores de proteína 90 de choque de calor (tal como, por ejemplo, 17-AAG); inhibidores de cinasa de receptor de factor de crecimiento 1 similar a

10 insulina; inhibidores de cinasa de receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (tal como, por ejemplo, PTK787); inhibidores de receptor de factor de crecimiento de insulina, inhibidores de aciltransferasa de ácido lisofosfatídico; inhibidores de cinasa I κ B; inhibidores de

15 p38MAPK; inhibidores de EGFR (tal como, por ejemplo, HCL de gefitinib y erlotinib); anticuerpos de HER-2 (tal como, por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzomab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (tales como, por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (tales como, por ejemplo,

20 inhibidores de cinasa específicos para flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (tales como, por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tales como, por ejemplo, pHA-665752); anticuerpos monoclonales (tales como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), atosittumomab (Bexxar®),

25 edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF- α .

Ejemplos de agentes de molécula activa incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerígenos y anticuerpos de moléculas pequeñas (v.gr., claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos se pueden combinar con compuestos de esta invención varían dependiendo de la indicación específica que será tratada, evitada o manejada.

Por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o manejo de cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no están limitados a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol, acronina, doxiciclina; bortezomib; activicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatina; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de erisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatina;

dezaguanina; mesilato de dezaguanine; diaziquinona;
docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina;
droloxifeno; droloxifeno citrato; propionato de
dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de
5 eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato;
epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol;
clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de
estramustina de sodio; etanidazol; etoposida; fosfato de
etoposida; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina;
10 fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina;
fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de
sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea;
clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina;
iproplatina; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato
15 de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato
de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de
losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de
mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol;
melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato
20 de sodio; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina;
mitoeromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper;
mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido mieofenolico;
nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; paclitaxel;
pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de
25 peplomicina; perfosfamida; pipobiomano; piposulfano;

62

clorhidrato de piroxantrona; plieamicina; plomestano;
porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato
de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina;
pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol;
5 semustina; simtrazeno; sparfosato de sodio; esparsomicina;
clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatina;
estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina;
tecogalan de sodio; taxoter; tegafur; clorhidrato de
teloxantrona; temoporquina; teniposida; teroxirona;
10 testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina;
tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona;
fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de
trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; uracil
mostaza; uredepa; vaporeotida; verteporquina; sulfato de
15 vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de
vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato;
sulfato de vineurisina; tartrato de vinoreibina; sulfato de
vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina;
zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.
20 Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan
a: 20-epi-1,25 dihidroxi-vitamina D3; 5-etiniluracilo;
abiratorona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol;
adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL- TK; altretamina;
ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulinico;
25 amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol;

andrografolida; inhibidores de angiogenesis; antagonista D;
antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-
dorsal; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno;
antineoplastona; oligonucleótidos de contrasentido; glicinato
5 de afidicolina; genomoduladores de apoptosis; reguladores de
apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina
desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina
1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina;
azatirosina; derivados de baceatina III; balanol; batimastat;
10 antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina;
derivados beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido
betulinico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno;
bisaziridinilspermina; bisnafida; bistratona A; bizelesina;
breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina;
15 calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina;
capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol;
CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago;
carzelesina; inhibidores caseína cinasa (ICOS);
castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorlinas;
20 cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina;
cladribina; clatromicina; análogos de clomifeno; clotrimazol;
colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogos de
combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol;
criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A;
25 ciclopentantraquinonas; cicloplatama; cipemicina; octosfato

64

de citarabina; factor citolitico; citostatina; dacliximab;
decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona;
dexifosfamida; dexrazoxane; dexverapamil; diaziquona;
didamnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina;
5 dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina;
docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina;
doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA;
ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina;
elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de
10 estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de
estrógeno; etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano;
fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida;
flavopiridol; tlezelaína; fluasterona; iludarabina;
clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano;
15 fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de
galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa;
gemcitabina; inhibidores de glutatióna; hepsulfam;
heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido
ibandronico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina;
20 ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos
inmunoestimulantes; inhibidor de receptor de factor de
crecimiento 1 similar a insulina; agonistas de interferón;
interferones; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina;
ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol;
25 isohomohalicondrina B; itasetron; jasplatinolida; cahalalida

b's

F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina;
 lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol;
 factor de inhibición de leucemia; leucocito de interferón
 alfa; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina;
 5 levamisol; liarozol; análogo lineal de poliamina; péptido
 lipofilico de disacáridos; compuestos lipofílicos de platino;
 lisoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol;
 lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; texafirina
 de lutenio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina;
 10 manostatina A; marimastat; masoprocól; maspina; inhibidores
 de matrilisina; inhibidores de matriz de metaloproteinasas;
 menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa;
 metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina;
 mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina;
 15 mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de
 mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim;
 Erbitux, gonadotrofina coriónica humana; sk de pared celular
 de monofosforilo-lípido A + miobacterium; mopidamol; agente
 anticancerígeno de mostaza; micaperoxida B; extracto de pared
 20 celular micobacterial; miriaporona; N-acetildinalina;
 benzamidas N-substituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona +
 pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina;
 nemorubicina; ácido neridronico; nilutamida; nisamicina;
 moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitroxida;
 25 nitrulina; oblimerseno (Genasense®); 06-bencilguanina;

octreotida; ocicenona; oligonucleotidos; onapristona;
 ondansetrona; ondansetrona; oracina; inductor oral citocina;
 ormaplatina; osatorona; oxaliplatina; oxaunomicina;
 paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel;
 5 palauamina; palmitoilrrizoxina; ácido pamidronico;
 panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina;
 pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato de sodio;
 pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol
 perililíco; .fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de
 10 fosfatase; picibanil; clorhidrato de pilocarpina;
 pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor
 de activador de plasminogeno; complejo de platino; compuestos
 de platino; complejo de platino-triamina; porfimero de sodio;
 porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona;
 15 prostaglandina 12; inhibidores de proteasoma; modulador
 inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína cinasa C;
 inhibidores de proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de
 proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleosida
 fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de
 20 polioxietileno de hemoglobina piridoxilado; antagonistas raf;
 raltitrexado; ramosetrona; inhibidores ras farnesilo de
 proteína transferasa; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP;
 reteliptina desmetilada; etidronato de rhenio Re 186;
 rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitucina; romurtida;
 25 roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina;

SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; imitación de Sdi 1; semustina; Inhibidor 1 de derivado de senescente; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de transducción de señales, sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; 5 fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión de somatomedina; sonarmina; ácido sparfosico; spicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfmosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; 10 suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metiodida de tamoxifen; tauromustina; tazaroteno; tecogalan de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; teniposida; tetraclorodecaoxida; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; trombopoietina 15 mimética; timalfasina; agonista de receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traslación; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; 20 trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas de receptor de urocinasa; vaporeotido; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; 25 verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol;

68

zanoterona; zeniplatina; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

Los segundos agentes específicos incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiples (tales como, por ejemplo, TRAIL), bortezomib, estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, doetaxel, celecoxib, melfalano, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etoposido, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecano, xeloda, CPT-11, interferon alfa, interferon alfa pregilado (v.gr., PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, daunorubicina liosomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazona, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de sodio estramustina (Emcyt®), sulindac, y etoposido.

Similarmente, los ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones que serán tratadas, prevenidas o manejadas pueden encontrarse en las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan aquí

en su totalidad: Patentes de E.U.A. Nos. 6,281,230 y 5,635,517; solicitudes de E.U.A. nos. 10/411,649, 10/483,213, 10/411,656, 10/693,794, 10/699,154, y 10/981,189; y solicitudes provisionales de E.U.A. nos. 5 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 se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o manejo de dolor incluyen, pero no están limitados a, terapias convencionales
10 usadas para tratar o prevenir dolor tal como antidepresivos, anticonvulsionantes, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, anti-inflamatorios, inhibidores cox-2, agentes inmunomoduladores,
15 agonistas o antagonistas de receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticoesteroides, oxígeno hiperbárico, cetamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otra terapia encontrada, por ejemplo, en Physician's Desk Reference 2003. Los ejemplos específicos
20 incluyen, pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (Aspirina®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, cetamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoina (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona,
25 prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato,

10

difenhidramida, guanetidina, quetorolaco (Acular®),
tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina
(Catapres®), bretillo, cetanserina, resepinga, droperidol,
atropina, fentolamina, bupivacaina, lidocaina, acetaminofeno,
5 nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina
(Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®),
fluoxetina (Prozac®), setralina (Wellbutrina®), mexiletina,
nifedipina, propanolol, tramadol, lamotrigina, ziconotido,
cetamina, destrometorfano, benzodizepinas, baclofeno,
10 tizanidina y fenoxibenzamina.

Ejemplos de los segundos agentes activos que pueden
usarse para el tratamiento, prevencin y/o manejo de MD y
síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un
esteroide, un sensibilizador a la luz, una integrina, un
15 antioxidante, un interferon, un derivado de xantina, una
hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador
de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una
prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrogeno, un
compuesto anti-inflamatorio o un compuesto antiangiogénesis,
20 o una combinación de los mismos. Ejemplos específicos
incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un
esteroide angiostático, thuFab, interferon-2 α , pentoxifilina,
etiopurpurina de estaño, lutecio motexafina, 1-fluoro-11,21-
dihidroxi-16,17-1-metiletilidinabis(oxi)pregna-1,4-dieno-
25 3,20-diona, latanoprost (véase la Patente de E.U.A. No.

41

6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrolidos, etronidazol (Patentes de E.U.A. Nos. 6,218,369 y 6,015,803), genisteina, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeina, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliceiteina, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biocanina A, formononetina (Patente de E.U.A. No. 6,001,368), triamcinolona acetamida, dexametasona (Patente de E.U.A. No. 5,770,589), tildomida, glutatona (Patente de E.U.A. no. 5,632,984), factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF), factor de crecimiento de transformación (TGF- β), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de activador de plasminogeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas antes se incorporan aquí en su totalidad por referencia.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, ácidos α -hidroxi, antibióticos, colágeno, toxina botulina, interferon, y agentes inmunomoduladores. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretionina, isotretionina, antibióticos, colágeno, toxina botulina, interferón, corticoesteroides,

72

ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno placentar humano, colágeno placentar animal, Dermalogeno, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast, e Isolagen.

- 5 Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o manejo de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores de canal de calcio,
- 10 vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (v.gr., inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes de disminución de lípidos, inhibidores de tromboxano, y otras terapias conocidas para deducir presión arterial pulmonar.
- 15 Ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, parafina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, oxígeno de digoxina, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (v.gr., prostaglandina I₂ (PGI₂), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinilo (Remodulin®),
- 20 óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinilo (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Valev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost, y
- 25 sildenafil (Viagra®).

43

Ejemplos de los segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no están limitados a antraciclina, platino, agente de alquilación, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, taxotere, irinotecan, capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfan, prednisona, bifosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, blomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades parásitas incluyen, pero no están limitados a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxiclороquina, proguanilo, atovacona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benzonidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (v.gr., estiboglucuronato de sodio), interferon gama, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y

14

BCG, leucovorina, corticoesteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprima, y sulfametoxazol.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden
5 usar para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos
de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a:
antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero
no limitado a, ampicilina, claritromicina, tetraciclina,
penicilina, cefalosporinas, estreptomina, canamicina, y
10 eritromicina; antivirales tales como, pero no limitado a,
amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirina;
inmunoglobulina; plasma; fármacos de incremento inmunológico
tales como, pero no limitado a, levamisole e isoprinsina;
biológicos tales como, pero no limitados a, gammaglobulina,
15 factor de transferencia, interleucinas, e interferones;
hormonas tales como, pero no imitadas a, tiroideas; y otros
agentes inmunológicos tales como, pero no limitados a
estimuladores de células B (v.gr., BAFF/Blas), citocinas
(v.gr., IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (v.gr.,
20 TGF- α), anticuerpos (v.gr., anti-CD40 y IgM),
oligonucleótidos que contienen motivos de CpG no metilados, y
vacunas (v.gr., vacunas de péptidos virales y de tumores).

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden
usar para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos
25 del SNC incluyen, pero no están limitados a: un agonista o

45

antagonista de dopamina, tal como, pero no limitado a, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, fenodolpan mesilato, cabergolina, clorhidrato de pramipexol, ropinorol, 5 clorhidrato de amantadita, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, y Simmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a tolcapona y entacapona; un 10 inhibidor de colinesterasa, tal como, pero no limitado a, salicilato e fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de motigmina, metilsulfato de neoestigmina, cloruro de ambenomina, cloruro de edrofonio, acrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro 15 de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, y demecario; un agente anti-inflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno de sodio, diclofenaco sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, silundac, oxaprozina, diflunisa, etodolac, 20 meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina Inmune Tho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, 25 salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina,

76

sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenamico, meclofenamato de sodio, tolmetina, quetorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pirovxicam, tenoxicam, 5 fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinpirazona y benzobromarona, o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no 10 limitado a, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzoquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, 15 difenidol, dolasetron, emeclizina, metalatal, metopimazina, babilona, ixiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperazina, tiopropeazina, tropisetron, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden 20 usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de daños al SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no están limitados a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresivos, antihipertensivos, anticonvulsionantes, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetas, 25 antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona,

amantadita, y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión/daño al SNC y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a: esteroides (v.gr., glucocorticoides, tales como, pero no

5 limitados a, metilprednisolona, dexametasona, y betametasona); un agente anti-inflamatorio, incluyendo, pero no limitado a, naproxeno de sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno,

10 nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina inmune RHo-D, micofenilado mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisa, salsalato,

15 olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenamico, meclofenamato de sodio, tolmetina, quetorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona,

20 antipirina, aminopirina, apazona, zileutona, aurotoglucosa, tiomalato de oro y sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinpirazona, y benzobromona, análogo a-cAMP incluyendo, pero no limitado a, cb-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato,

25 que comprende l-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-

treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero no limitado a, manitol, furosemida, glicerol, y urea.

- 5 Ejemplos de segundo agente activo que se puede usar para el tratamiento, prevención y/o manejo de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo, un agente antiepiléptico
- 10 (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente de bloqueo de canal de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otros
- 15 agentes conocidos o convencionales usados en la terapia del sueño. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina,
- 20 pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amatadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetre, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, etacapona saliclato de
- 25 fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de

fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de
neoestigmina, cloruro de ambenonima, cloruro de edrofonio,
tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima,
bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio,
5 piridostigmina, demecario, naproxeno de sodio, diclofenaco de
sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindaco,
oxaprozina, dilunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno,
cetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida,
sulfasalazina, sales de oro, Globulina inmune de RHo-D,
10 micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina,
tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido
acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal,
salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno,
indometacina, sulindaco, ácido mefenamico, meclofenamato de
15 sodio, tolmetina, quetorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno,
oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam,
pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona,
antipirina, aminopirina, apazona, sileutona, aurotioglucosa,
tiomalato de oro y sodio, auranofina, metotrexato,
20 colchicina, alpurinol, probenecida, sulfinpirazona,
benzobromarona, betametasona y otros glucocorticoides,
metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina,
clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona,
hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida,
25 azasetrona, benzoquinamida, bietanautina, bromoprida,

buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, babilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, 5 tropisetron y una mezcla del mismo.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no están limitados a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo 10 IL-II recombinante ("rIL2") y canaripox IL-2), IL-10, IL-12, y IL-18; interferones, tales como interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta 1a, e interferon gamma-1b; y G-CSF; hidroxiaurea; butiratos o derivados de butirato; óxido 15 nitroso; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase Patente de Estados Unidos No. 5,800,819); antagonistas de canal de Gardos tal como clotrimazol y derivados de triarilmetano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones sanguíneas, o de un sustituto sanguíneo tal como Hemospam™ o Hemospam™ PS (Sangart).

20 La administración de un compuesto de esta invención, o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y los segundos agentes activos a un paciente pueden ocurrir simultánea o secuencialmente por las mismas o diferentes rutas de 25 administración. La adecuabilidad de una ruta particular de

administración empleada para un agente activo particular dependerá en el propio agente activo (v.gr., si puede administrarse oralmente sin descomponerse antes de entrar al torrente sanguíneo) y la enfermedad que está siendo tratada.

- 5 Una ruta preferida de administración para compuestos de esta invención es oral. Las rutas preferidas de administración para los segundos agentes activos o ingredientes de la invención son conocidos para los expertos en la materia. Véase, v.gr., Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56a. ed., 2002).
- 10

- En una modalidad de la invención, el segundo agente activo se administra intravenosa o subcutáneamente y una vez o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a alrededor de 1000 mg, de aproximadamente 5 a alrededor de 500 mg, de aproximadamente 10 a alrededor de 350 mg, o de aproximadamente 50 a alrededor de 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de enfermedad que se trata o maneja, la severidad y etapa de enfermedad, y la cantidad de compuestos de la invención y cualquier agente activo adicional opcional administrado concurrentemente al paciente.
- 15
- 20

- Como se trata en alguna parte en la presente, la invención abarca un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o indeseados asociados con terapia convencional incluyendo, pero no limitado a, cirugía,
- 25

82

quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Los compuestos de la invención y otros ingredientes activos pueden administrarse a un paciente antes, durante, o después de la ocurrencia del efecto adverso asociado con terapia convencional.

4.4 TERAPIA DE CICLIZACIÓN

En ciertas modalidades, los agentes profilácticos o terapéuticos de la invención se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un tiempo, seguido por un descanso durante un tiempo, y repitiendo esta administración secuencial. La terapia de ciclización puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitan o reducen los efectos laterales de una de las terapias y/o mejora la eficacia del tratamiento.

Consecuentemente, en una modalidad específica de la invención, un compuesto de la invención se administra la día en una sola dosis o dosis dividida en un cuarto a sexto ciclo de semana con un período de descanso de aproximadamente una o dos semanas. La invención además permite la frecuencia, número y longitud de ciclos de dosificación que sean incrementados. Por lo tanto, otra modalidad específica de la invención abarca la administración de un compuesto de la invención durante más ciclos que son normales cuando se

administran solos. En aún otra modalidad específica de la invención, un compuesto de la invención se administra durante un número mayor de ciclos que normalmente podrían ocasionar la toxicidad que limita la dosis en un paciente a quienes no se puede administrar tampoco un segundo ingrediente activo.

En una modalidad, un compuesto de la invención se administra diaria y continuamente durante tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 0.1 mg a alrededor de 500 mg por día, seguido por una interrupción de una o dos semanas. En otras modalidades, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a alrededor de 300 mg, de aproximadamente 0.1 mg a alrededor de 150 mg, de aproximadamente 1 mg a alrededor de 200 mg, de aproximadamente 10 mg a alrededor de 100 mg, de aproximadamente 0.1 mg a alrededor de 50 mg, de aproximadamente 1 mg a alrededor de 50 mg, de aproximadamente 10 mg a alrededor de 50 mg, de aproximadamente 20 mg a alrededor de 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a alrededor de aproximadamente 20 mg, seguido por una interrupción.

En una modalidad de la invención, un compuesto de la invención y un segundo ingrediente activo se administran oralmente, con administración del compuesto de la invención ocurriendo de 30 a 60 minutos antes del segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra modalidad de la invención, la combinación de un compuesto de

la invención y un segundo ingrediente activo se administra por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo.

5 4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIS

Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en la preparación de formas de dosis unitaria individuales y únicas. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis de la invención comprenden un compuesto de la invención, o una
10 sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis de la invención además pueden comprender uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis
15 de la invención también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Ejemplos de segundos ingredientes activos, o adicionales, opcionales, se describen en la Sección 4.3 anterior.

Las formas de dosis unitarias solas de la invención
20 son adecuadas para la administración oral, mucosal (v.gr., nasal, sublingual, vaginal, vulval, o rectal), parenteral (v.gr., subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular, o intra-arterial), tópica (v.gr., gotas de ojos y otras preparaciones oftálmicas), transdérmicas o
25 transcutáneas, a un paciente. Ejemplos de formas de dosis

incluyen, pero no se limitan a: tabletas, capletas, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica suave; píldoras; trociscos; pastillas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (v.gr., rociadores o inhaladores nasales); geles;

5 formas de dosis líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (v.gr., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsión líquidas de agua en aceite), soluciones, y elíxires; formas de dosis líquidas adecuadas

10 para administración parenteral; y sólidos estériles (v.gr., sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proveer formas de dosis líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, forma, y tipo de formas de dosis de

15 la invención normalmente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosis usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades más grandes de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de dosis usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad.

20 Similarmente, una forma de dosis parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de dosis usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las cuales las formas de dosis específicas abarcadas por esta invención

25 variarán uno del otro serán fácilmente aparentes para los

86

expertos en la materia. Véase, v.gr., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a. Ed., Mack Publishing, Easton Pa (1990).

Las composiciones farmacéuticas normales y formas de dosis comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia de farmacia, y ejemplos no limitantes de excipientes adecuados se proveen en la presente. Siempre que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosis depende de una variedad de factores bien conocidos en la materia incluyendo, pero no limitado a, la forma en la cual la forma de dosis será administrada a un paciente. Por ejemplo, formas de dosis orales tales como tabletas, pueden contener excipientes no adecuados para usarse en formas de dosis parenterales. La adecuabilidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosis. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos pueden acelerarse en algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos pueden que comprenden aminos primaria o secundaria son particularmente susceptibles a la descomposición acelerada. Consecuentemente, esta invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosis que contienen poco, si hay alguno, lactosa u otro mono o

disacáridos. Como se usa en la presente, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si hay alguna, es insuficiente para incrementar sustancialmente el régimen de degradación de un ingrediente activo.

5 Las composiciones libres de lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la materia y se listan, por ejemplo, en la U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002). En general, as composiciones libres de lactosa comprende ingredientes activos, un
10 aglutinante/relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosis libres de lactosa preferidas comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado y estearato de magnesio.

15 Esta invención además abarca composiciones farmacéuticas anhídridos y formas de dosis que comprenden ingredientes activos, dado que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (v.gr., 5%) se acepta ampliamente en la materia
20 farmacéutica como un medio para simular almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida de anaquel o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. Véase, v.gr., Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2a. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995,
25 págs. 379-80. En efecto, el agua y calor aceleran la

descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede tener importancia mayor dado que la humectación y/o humedad se encuentran comúnmente durante la manufactura, manejando, empacando, almacenando, 5 embarcando y usando formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas anhidridas y formas de dosis de la invención se pueden preparar usando condiciones anhidridos o de baja humectación conteniendo ingredientes y concisiones de baja humectación o baja 10 humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprenden lactosa y por lo menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidridos si se espera el contacto sustancial con humectación y/o humedad durante la 15 manufactura, empaque, y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidrido deberá prepararse y almacenarse, de manera que se mantiene su naturaleza anhidrida. Consecuentemente, las composiciones anhidridos preferiblemente se empacan usando materiales 20 conocidos para evitar la exposición al agua de manera que pueden incluirse en equipos formularios adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no están limitados a, hojas selladas herméticamente, recipientes de dosis unitaria (v.gr., frascos viales), empaques de burbujas, y empaques de 25 tiras.

89

La invención además abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprenden uno o más compuestos que reducen el régimen por el cual se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, que se denominan en la presente como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de sales. Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosis puede diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitado a, la ruta por la cual se va a administrar a pacientes. Sin embargo, las formas de dosis normales de la invención comprenden un compuesto de la invención en una cantidad de aproximadamente 0.10 a alrededor de 500 mg. Las formas de dosis normales comprenden un compuesto de la invención en una cantidad de aproximadamente 0.1, 1, 2, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 mg.

Las formas de dosis normales comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a alrededor de 100 mg, de aproximadamente 5 a alrededor de 500 mg, de aproximadamente 10 a alrededor de 350 mg, o de aproximadamente 50 a alrededor de 200 mg. Desde luego, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de cáncer que se está

90

tratando o manejando, y la cantidad de un compuesto de la invención y cualquier agente activo adicional opcional administrado concurrentemente al paciente.

5 4.5.1. FORMAS DE DOSIS ORALES

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosis discretas, tales como, pero no limitadas a, tabletas (v.gr., tabletas masticables), capletas, 10 cápsulas, y líquidos (v.gr., jarabes de sabor). Dichas formas de dosis contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse por métodos de farmacia bien conocida por los expertos en la materia. Véase generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a. Ed., Mack 15 Publishing, Easton Pa (1990).

Las formas de dosis orales normales de la invención se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de formación de compuestos farmacéuticos 20 convencionales. Los excipientes pueden tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para el uso en formas de dosis orales, líquidas o en aerosol, incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, 25 aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores y

91

colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para usarse en formas de dosis orales sólidas (v.gr., polvos, tabletas, cápsulas y capletas), incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, 5 agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes. Debido a su fácil administración, las tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosis orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean los excipientes sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser 10 revestidas por técnicas acuosas o no acuosas normales. Dichas formas de dosis pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosis se preparan uniforme e íntimamente mezclando los ingredientes activos con vehículos 15 líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego configurando el producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, una tableta puede prepararse por compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas pueden 20 prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un excipiente. Las tabletas moldeadas pueden estar hechas moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado 25 con un diluyente líquido inerte.

92

Ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosis orales de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosis incluyen, pero no están limitados a, almidón de maíz, almidón de papa, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (v.gr., etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio), polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pregelatinizado, metil celulosa de hidroxipropilo, (v.gr., Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y sus mezclas.

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

93

Ejemplos de rellenos adecuados para usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosis descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (v.gr., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, 5 celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado y sus mezclas. El aglutinante o relleno en composiciones farmacéuticas de la invención normalmente está presente de aproximadamente 50 a alrededor de 99 por ciento en peso de la 10 composición farmacéutica o forma de dosis.

Los desintegrantes se usan en las composiciones de la invención para proveer tabletas que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso. Las tabletas que contienen mucho desintegrante cuando se exponen a un ambiente acuoso. 15 Las tabletas que contienen mucho desintegrante pueden desintegrarse en el almacenamiento, mientras aquellos que contienen muy poco pueden no desintegrarse en un régimen deseado o bajo las condiciones deseadas. Por lo tanto, una cantidad suficiente de desintegrante que no es, o es poco, 20 perjudicial, astra la liberación de los ingredientes activos se deberá usar para formar formas de dosis orales sólidas de la invención. La cantidad de desintegrante usado varía basado en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la materia. Las composiciones farmacéuticas 25 comprenden de aproximadamente 0.5 a alrededor de 15 por

94

ciento en peso de desintegrante, preferiblemente de aproximadamente 1 a alrededor de 5 por ciento en peso de desintegrante.

Los desintegrantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosis de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, poliacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón de papa o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alignas, otras celulosas, gomas y sus mezclas.

Los lubricantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosis de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido estéarico, laurel sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (v.gr., aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soya), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, y sus mezclas. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, una gel de sílice siloidal (AEROSIL200, manufacturado por W.R. Grace Co., de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializada por Degusta Co. De Plano, TX), CAB-

95

O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. De Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan del todo, los lubricantes normalmente se usan en una cantidad menor a aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosis en las cuales se incorporan.

Una forma de dosis oral sólido preferido de la invención comprenden un compuesto de la invención, lactosa anhidrida, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidrida coloidal, y gelatina.

4.5.2 FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Los ingredientes activos de la invención pueden administrarse por medios de liberación controlada o por distribuir dispositivos que son bien conocidos por aquellos de experiencia ordinaria en la materia. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes de E.U.A. Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, y 5,733,566, cada una de las cuales se incorpora aquí por referencia. Dichas formas de dosis pueden usarse para proveer liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos,

96

revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proveer el perfil de liberación deseada en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada
5 adecuada conocida por aquellos con experiencia ordinaria en la materia, incluyendo aquellos descritos en la presente, pueden seleccionarse para usarse con los ingredientes activos de la invención. La invención abarca así las formas de dosis unitarias solas adecuadas para la administración oral tal
10 como, pero no limitado a, tabletas, cápsulas, gelcaps, y capletas que se adaptan para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen una meta común para mejorar la terapia del fármaco en la lograda por sus contrapartes no controladas.
15 Idealmente, al uso de la reparación de liberación controlada designada óptimamente en tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia de fármaco que se emplea para curar o controlar la condición de una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de formulaciones de liberación
20 controladas incluyen actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosis reducida, y cumplimiento de pacientes incrementados. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de acción u otras características, tales como niveles sanguíneos

97

del fármaco, y por lo tanto pueden afectar la presentación de efectos laterales (v.gr., adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y gradual y continuamente la liberación de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un largo tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco deberá liberarse de la forma de dosis a un régimen que reemplazará la cantidad de fármaco que se está metabolizando y excretando del cuerpo. La liberación controlada, de un ingrediente activo puede estimularse por varias condiciones incluyendo, pero no limitado a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

4.5.3 FORMAS DE DOSIS PARENTERALES

Las formas de dosis parenterales pueden administrarse a pacientes por varias rutas incluyendo, pero no limitado a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular, e intra-arterial. Debido a que su administración normalmente se deriva a defensas naturales de pacientes contra contaminantes, formas de dosis parenterales y preferiblemente son estériles o capaces de esterilizarse

98

antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosis parenterales incluyen, pero no se limitan a, soluciones de fácil inyección, productos secos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente
5 aceptable para inyección, suspensiones fáciles de inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proveer formas de dosis parenterales de la invención son bien conocidos por los expertos en la materia. Ejemplos incluyen,
10 pero no están limitados a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactatada, vehículos miscibles en agua tales como,
15 pero no limitado a, alcohol etílico, glicol de polietileno, y propilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitado a, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, oleato etílico, miristato isopropílico, y benzoato bencílico.

20 Los compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente también se pueden incorporar en las formas de dosis parenterales de la invención. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados se pueden usar para incrementar la solubilidad
25 de un compuesto inmunomodulador de la invención y sus

derivados. Véase, Patente de E.U.A. No. 5,124,127, que se incorpora aquí por referencia.

4.5.4 FORMAS DE DOSIS TÓPICAS Y MUCOSALES

5 Las formas de dosis tópicas y mucosales de la invención incluyen, pero no se limitan a, rociadores, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas de los ojos u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas para alguien con experiencia en la materia. Véase, 10 v.gr., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a. y 18a. eds., Mack Publishing, Easton Pa 81980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4a. ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Formas de dosis adecuadas para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad oral pueden formularse 15 como enjuagues bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (v.gr., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proveer formas de dosis tópicas y mucosales abarcadas por esta invención son bien conocidos por los expertos en las 20 técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al cual será aplicada una composición o forma de dosis farmacéutica dada. Con ese hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, 25 miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite

mineral, y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, que no son tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los humidificantes o humectantes también se pueden agregar a composiciones farmacéuticas y formas de
5 dosis si se desea. Ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la materia. Véase, v.gr., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a. y 18a. eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de
10 dosis también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. Similarmente, la polaridad de un vehículo de solvente, su resistencia iónica, o tonicidad, se pueden ajustar para mejorar el suministro. Los compuestos tales como estearatos también se pueden agregar a
15 composiciones o formas de dosis farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofiliicidad o lipofiliicidad de uno o más ingredientes activos de manera que mejore el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo de lípidos para la formulación, como un agente emulsificante
20 o agente tensioactivo, y como un agente que aumenta el suministro o aumenta la penetración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos pueden usarse para ajustar más las propiedades de la composición resultante.

4.6 EQUIPOS

Normalmente, los ingredientes activos de la invención preferiblemente no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma ruta de administración. Esta
5 invención abarca por lo tanto abarca equipos que, cuando se usan por el practicante médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un paciente.

Un equipo típico de la invención comprende una
10 forma de dosis de un compuesto de la invención. Los equipos abarcados por esta invención pueden comprender además los ingredientes activos adicionales tales como oblimersen (Genasense®), melfalan, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecano, dacarbazina, irinotecano, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2,
15 pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretionoina, ácido 13 cis-retinoico, o una mutante farmacológicamente activa o derivado del mismo, o una combinación del mismo. Ejemplos de los ingredientes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, aquellos
20 descritos en la presente (véase, v.gr., sección 4.3).

Los equipos de la invención comprenden una forma de dosis de un compuesto de la invención. Ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

102

Los equipos de la invención además pueden comprender células o sangre para transplanta así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si

5 un ingrediente activo se provee en una forma sólida que deberá reconstituirse para administración parenteral, el equipo puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el cual el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que es

10 adecuad para la administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, inyección de Dextrosa, Inyección de

15 Cloruro de Dextrosa y Sodio, e Inyección de Ringer lactatada; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitado a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitado a, aceite de maíz, aceite de seminal de algodón, aceite de cacahuete,

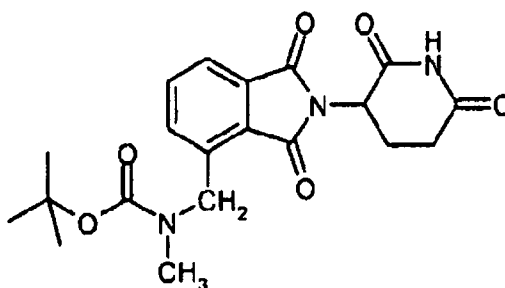
20 aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato isopropílico y benzoato bencílico.

5. EJEMPLOS

Ciertas modalidades de la invención se ilustran por

25 los siguientes ejemplos no limitantes.

5.1 ESTER TERBUTÍLICO DE ÁCIDO [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-METIL-CARBÁMICO



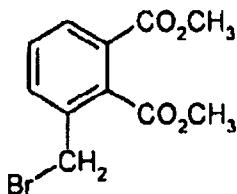
5.1.1 Ester Dimetílico de Ácido 3-Metilftálico

Una mezcla agitada de anhídrido 3-metilftálico (10.0 g, 61.7 mmoles) en metanol 890 ml) se calentó a reflujo durante 1 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró para dar 13 g del hemi-ester. Se agregó yoduro de metilo (18.7 g, 131.5 mmoles) a una suspensión agitada de hemi-ester (13 g) y bicarbonato de sodio (13.0 g, 154.2 mmoles) en DMF (75 ml). La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite a 75°C durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua de hielo (350 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4x80 ml), y los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua (3x50 ml) y salmuera (50 ml), y se secaron (MgSO₄). El solvente se removió a vacío para dar 12.4 g de producto

104

crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2 , Hexano; EtOAc 7:3) para dar 12.1 g de ester dimetílico de ácido 3-metil-ftálico como aceite: RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.84-7.81 (dd, $J=1.3$ y 7.1 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

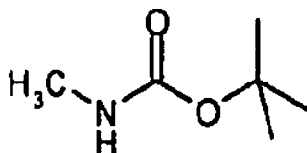
5.1.2. Ester Dimetílico de 3-Bromo-ftálico



Una mezcla agitada de éster dimetil 3-metil-ftálico (12.1 g, 57.9 mmoles) y bromosuccinimida (12.4 g, 69.5 mmoles) en acetonitrilo (150 ml) se calentó a 70°C (baño de aceite), mientras que un foco de 200W situado 2 cm lejos iluminaba la mezcla de reacción durante la noche. La mezcla resultante se enfrió y concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó (MgSO_4). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2 , Hexano:EtOAc 8:2) para dar ester dimetil 3-bromometil-ftálico (13.9 g, 83%) como un sólido: RMN ^1H δ 7.94-7.90 (dd, $J=1.1$ y 7.9 Hz, 1H), 7.65-7.62 (dd, $J=1.0$ y 6.9 Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

5.1.3. Ester t-butílico de Acido Metil-Carbámico

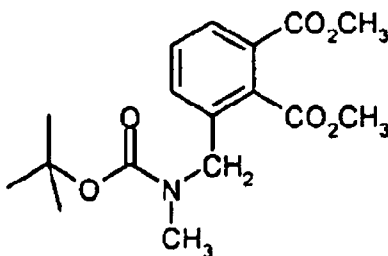
5



Una solución agitada de metilamina 2M/THF (30 ml, 60 mmoles) y trietilamina (6.1 g, 66 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) se enfrió a -20°C . Una solución de bicarbonato de di-t-butilo (14.4 g, 66 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) se agregó lentamente de -10 a -20°C . Después de la adición, la mezcla se agitó a -20°C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua (2x40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó (MgSO_4). El solvente se removió y el residuo se agitó con hexano (15 ml). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , Hexano: EtOAc 8:2) para dar ester t-butílico de ácido metil-carbámico (6. g, 84%) como aceite: RMN ^1H (CDCl_3) δ 4.57 (b, 1H), 2.74 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H).

5.1.4. Ester Dimetílico de Acido 3-[(t-Butoxicarbonil-Metil-Amino)-Metil]-Ftálico

25

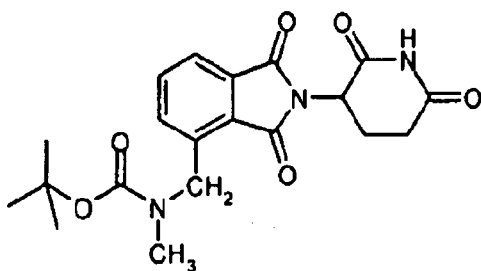


5 Una solución de ester t-butílico de ácido metil-carbámico (5.0 g, 38.0 mmoles) en DMF (50 ml) se enfrió en un baño de hielo, y se agregó NaH (60%, 1.7 g, 41.8 mmoles) en porciones a 10°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. Una solución de ester dimetílico de ácido 3-bromometil-ftálico (10.9 g, 38.0 mmoles) en DMF (20 ml) se agregó lentamente, manteniendo la temperatura a 10-15°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua de hielo (400 ml) y se extrajo con EtOAc (4.70 ml). Los extractos de EtOAc 15 combinados se lavaron con agua (3x50 ml) y salmuera (50 ml), y se secaron (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, Hexano: EtOAc 8:2) para dar éster dimetílico 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico (7.7 g, 60%) como 20 un aceite: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.93-7.89 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.87-2.76 (b, 3H), 1.49-1.42 (b, 9H).

107

5.1.5. Ester t-Butílico de Ácido [2-(2,6-Dioxo-Piperidin-3-il)-1,3-Dioxo-2,3-Dihidro-1H-Isoindol-4-il-Metil]-Metil-Carbámico

5



10 Paso 1: Se agregó hidróxido de sodio (0.6 g, 15.4 mmoles) a una solución agitada de ester dimetil 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico (2.6 g, 7.7 mmoles) en etanol (30 ml) y agua (6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y concentró a vacío. Se agregó agua (30 ml) al residuo, y la mezcla
15 resultante se lavó con éter (30 ml). La capa acuosa se enfrió y acidificó con HCl 6N (a un pH de 2. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml) y se secó sobre MgSO₄. El solvente se removió a vacío para dar una mezcla de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico y su éster monometílico isomérico, que se usó en el paso sin
20 purificación adicional.

Paso 2: Una mezcla agitada de ácido 3-[(t-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico (2.3 g, 7.1 mmoles) del anterior y clorhidrato de clorhidrato de α-

25

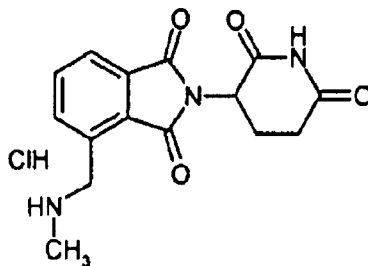
108

aminoglutarimida (1.3 g, 7.8 mmoles) en piridina (40 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió y concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La solución de EtOAc se separó y lavó con agua (40 ml), ácido cítrico 1N (2x40 ml), agua (2x40 ml), y salmuera (40 ml), y luego se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, CH₂Cl₂: EtOAc 8:2) para dar ester t-butílico de ácido [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-metil-carbámico (1.7 g, 60%): pf 138-140°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.57 (b, 1H), 5.19-5.12 (dd, J=5.3 y 12.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.44- 1.29 (d, 9H); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 172.70, 169.74, 167.48, 166.87, 154.75, 138.31 , 134.99, 132.31 , 131.74, 127.42, 121.98, 79.13, 48.86, 47.32, 34.84, 30.90, 27.93, 21.94; Anal. Calc. para C₂₀H₂₃N₃O₆: C, 59.84; H, 5.78; N, 10.47. Encontrado: C, 59.51 ; H, 5.68; N, 10.31.

109

5.2 CLORHIDRATO DE 2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-4-METILAMINOMETIL-ISOINDOL-1,3-DIONA

5



A una solución agitada de éster t-butílico de ácido

10 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-metil-carbámico (8.1 g, 20.2 mmoles) en cloruro de metileno (80 ml), se le agregó HCl 2N/éter (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se

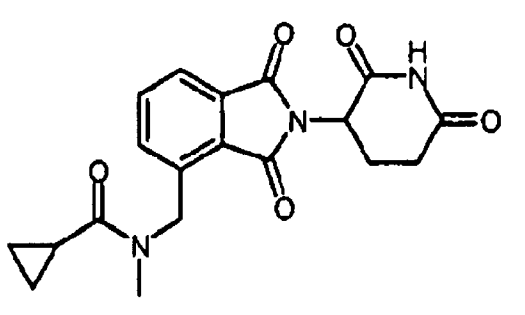
15 secó para dar clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (5.3 g, 77%) como un sólido blanquecino: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.17 (s, 1H), 9.64 (s, 2H), 8.11 -7.91 (m, 3H), 5.22-5.15 (dd, J=4.9 y 12.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.60 (s,

20 3H), 2.08-2.03 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.69, 169.60, 167.22, 166.51, 136.40, 134.86, 131.45, 130.65, 129.20, 123.88, 48.89, 45.66, 32.39, 30.84, 21.96.

110

5.3 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI
DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-METIL-AMIDA DE ÁCIDO
CICLOPROPANOCARBOXÍLICO

5



10

Se agregó trietilamina (0.50 g, 4.8 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) y cloruro de ciclopropancarbonilo (0.2 g, 2.1 mmoles) en THF (20 ml) a 5°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo sólido se agitó con HCl 1N (25 ml). El producto crudo se enjuagó con EtOAc caliente (10 ml) para dar 0.5 g (74%) del producto como un sólido blanco: pf 243-245°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 7.91 -7.82 (m, 2H), 7.57-7.45 (m, 1H), 5.19-5.14 (dd, J=4.2 y 12.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.08-1.84 (m, 2H), 0.81 -0.63 (m, 4H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 173.16, 172.71, 169.77, 167.55, 166.89, 138.05, 135.25, 134.93, 132.54, 131.74, 127.58, 121.90, 48.87, 46.35, 35.63,

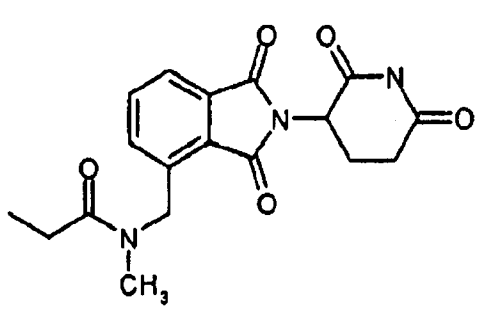
20

25

30.91, 21.96, 10.62, 7.28; Anal. Calc. para $C_9H_{19}N_3O_5$: C, 61.78; H, 5.18; N, 11.38. Encontrado: C, 61.58; H, 4.90; N, 11.21.

5 5.4 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-N-METIL-PROPIONAMIDA

10



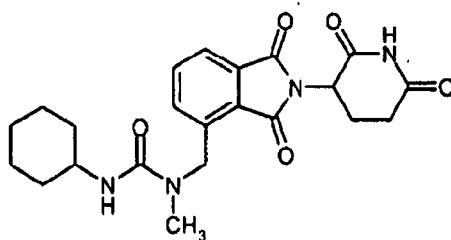
Se agregó trietilamina (0.5 g, 4.8 mmoles) a una
15 suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) y cloruro de propionilo (0.3 g, 2.7 mmoles) en THF (320 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con metanol (1
20 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml) y se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y luego se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 : EtOAc 8:2) para dar 0.3 g (36%) de producto como un
25 sólido blanco: pf 206-208°C; RMN ^1H ($DMSO-d_6$) δ 11.14 (s, 1H),

112

7.89-7.81 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 5.19-5.12 (dd, J=4.9 y 12.4 Hz, 1H), 4.95 (5.03) (s, 2H), 3.03 (2.87) (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.63-2.29 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.09-0.97 (m, 3H); RMN ^{13}C (DMSO-d₆) δ 173.44, 172.66, 169.72, 167.50, 166.84, 138.08, 134.80, 132.52, 131.67, 127.49, 121.79, 48.79, 46.13, 35.38, 30.84, 25.52, 21.88, 9.06; Anal. Calc. para C₁₈H₁₉N₃O₅: C, 60.50; H, 5.36; N, 11.76. Encontrado: C, 60.37; H, 5.52; N, 11.41.

10 5.5 3-CICLOHEXIL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

15

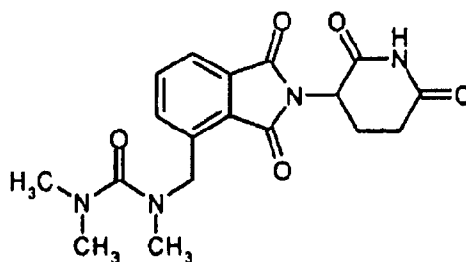


Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.9 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) e isocianato de ciclohexilo (0.30 g, 2.5 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó

113

(MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo se enjuagó con EtOAc (10 ml) para dar 0.7 g (79%) de producto como un sólido blanco: pf 243-245⁰C; ¹H RMN (DMSO- d₆) δ 11.14 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 6.19 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.19-5.12 (dd, J=5.3 y 12.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.45 (b, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.77-1.54 (m, 5H), 1.26-1.02 (m, 5H); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 172.72, 169.78, 167.59, 166.96, 157.30, 139.46, 134.80, 132.46, 131.73, 127.49, 121.69, 49.36, 48.83, 47.13, 34.55, 33.12, 30.91, 25.33, 25.10, 21.97; Anal. Calc. para C₂₂H₂₆N₄O₅+0.25H₂O: C, 61.31 ; H, 6.20; N, 13.00. Encontrado: C, 61.13; H, 6.12; N, 12.91.

5.6 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-
15 DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]1,3,3-TRIMETIL-UREA



20

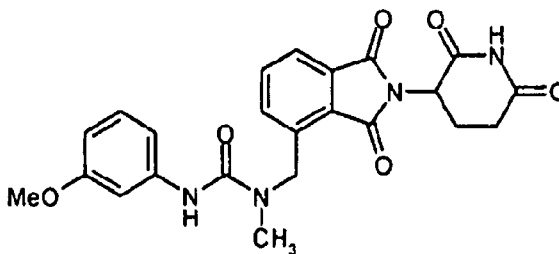
Se agregó 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0.80 g, 5.4 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) y cloruro de dimetilcarbamoilo

114

(0.30 g, 2.9 mmoles) en acetonitrilo (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml),
5 agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y luego se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂: CH₃OH 97.5:2.5) para dar 0.6 g (80%) de producto como sólido blanco: pf 206-208°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 7.89-7.69 (m, 3H), 5.19-5.11 (dd, J=5.3 y 12.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H);
10 RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.72, 169.79, 167.44, 166.92, 164.21, 138.73, 134.77, 133.23, 131.80, 127.76, 121.86, 48.83, 38.26, 37.17, 30.90, 21.95; Anal. Calc. para C₁₈H₂₀N₄O₅: C, 58.06; H, 5.41 ; N, 15.05. Encontrado: C, 57.85; H, 5.36; N, 14.82.
15

5.7 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(3-METOXI-FENIL)-1-METIL-UREA

20



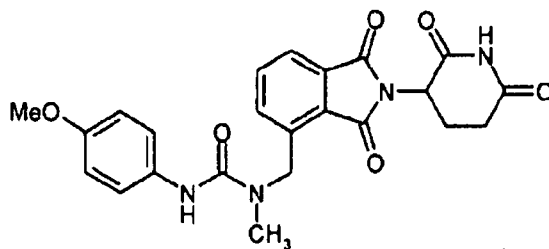
115

Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.9 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) y isocianato de 3-metoxifenilo (0.40 g, 2.5 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml) y luego se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂: EtOAc 6:4) para dar 0.7 g (83%) de producto como sólido amarillo: pf 160-162⁰C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 6.54-6.51 (m, 1H), 5.20-5.13 (dd, J=5.3 y 12.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO- d₆) δ 172.72, 169.79, 167.57, 166.95, 159.31, 155.61, 141.58, 138.80, 134.97, 132.43, 131.80, 128.92, 127.57, 121.87, 112.09, 107.41, 105.49, 54.86, 48.86, 47.48, 35.14, 30.92, 21.98; Anal. Calc. para C₂₃H₂₂N₄O₆+0.21 H₂O: C, 60.82; H, 4.98; N, 12.33. Encontrado: C, 60.95; H, 4.98; N, 11.93.

116

5.8 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI
DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(4-METOXI-FENIL)-1-METIL-
UREA

5



10

Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.9 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.70 g, 1.9 mmoles) y isocianato de 4-metoxifenilo (0.40 g, 2.5 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y luego se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo sólido se enjuagó con metanol caliente 10 ml) para dar 0.6 (72%) de producto como un sólido blanco: pf 243-245⁰C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.20-5.13 (dd, J=5.2 y 12.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.73,

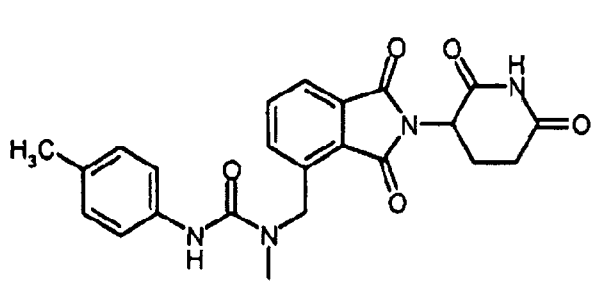
25

111

169.80, 167.58, 166.96, 155.98, 154.60, 138.99, 134.94,
 133.27, 132.45, 131.78, 127.58, 121.95, 121.82, 1 13.42,
 55.08, 48.85, 47.44, 35.05, 30.92, 21.97; Anal. Calcd. para
 $C_{23}H_{22}N_4O_6$: C, 61.33; H, 4.92; N, 12.44. Encontrado: C, 61.15;
 5 H, 4.81; N, 12.26.

5.9 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DI-
 HIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(4-METIL-FENIL)-1-METIL-UREA

10



15

Se agregó trietilamina (0.3 g, 2.7 mmoles) a una
 suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-
 3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9
 mmoles) e isocianato de p-tolilo (0.30 g, 2.5 mmoles) en THF
 20 (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la
 noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo
 sólido se agitó con HCl 1N (30 ml). El sólido se recopiló y
 se re-enjuagó con alcohol de reactivo caliente (15 ml) para
 dar 0.8 g (89%) de producto como un sólido blanco: pf >260°C;
 25 RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.89-7.80 (m,

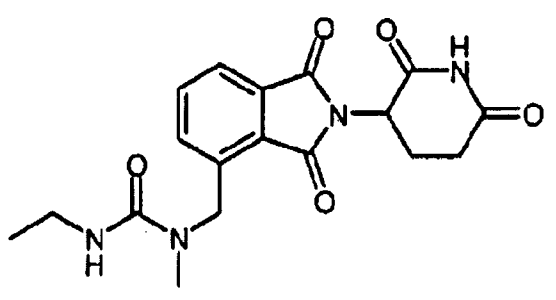
118

2H), 7.62-7.60 Cm, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.20-5.13 (dd, J=5.3 y 12.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ 172.75, 169.82, 167.59, 166.97, 155.81, 138.93, 137.73, 134.96, 132.45, 131.80, 130.73, 129.11, 128.63, 127.57, 121.85, 120.16, 118.17, 48.86, 47.46, 35.11, 30.93, 21.98, 20.32; Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 63.59; H, 5.10; N, 12.90. Encontrado: C, 63.68; H, 4.96; N, 12.66.

10

5.10 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-ETIL-1-METIL-UREA

15

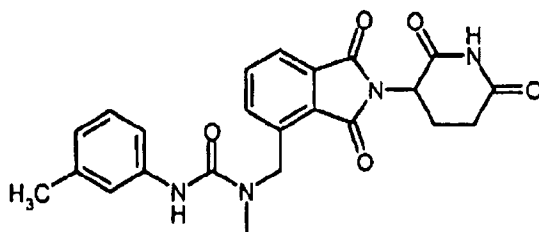


Se agregó treiteilamina (0.3 g, 2.7 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) e isocianato de etilo (0.2 ml, 2.5 mmoles) en THF (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se agitó con HCl 1N (230 ml). El sólido

119

resultante se recopiló y re-enjuagó con acetona (10 ml) para dar 0.5 g (68%) de producto como un sólido blanco: pf 219-221°C; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 6.51 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.19-5.12 (dd, J=5.4 y 12.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.02 (t, J=7.0 Hz, 3H), RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.73, 169.80, 167.58, 166.99, 157.90, 139.48, 134.84, 132.40, 131.74, 127.48, 121.70, 48.83, 47.16, 35.00, 34.51, 30.92, 21.98, 15.64, Anal Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$, C, 58.06, H, 5.41, N, 15.05 Encontrado: C, 57.93; H, 5.10; N, 14.86.

5.11 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(3-METIL-FENIL)-1-METIL-UREA

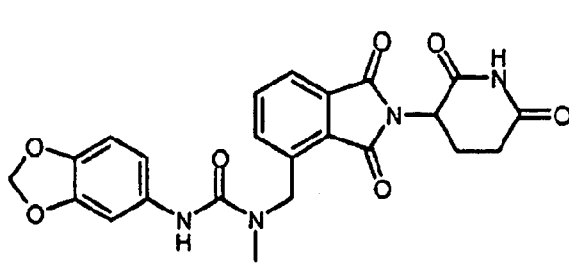


Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.7 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.70 g, 1.9 mmoles) e isocianato de m-tolilo (0.30 g, 2.5 mmoles) en THF (40 ml). la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la

170

noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), y luego se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo sólido se enjuagó con éter (20 ml) para dar 0.7 g (77%) de producto como un sólido blanco: pf 212-215⁰C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.62-7.59 (dd, J=1 y 7.1 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.11 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.21-5.13 (dd, J=5.4 y 12.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.74, 169.81, 167.59, 166.97, 155.72, 140.23, 138.89, 137.26, 134.98, 132.43, 131.80, 128.07, 127.57, 122.63, 121.86, 120.52, 117.11, 48.87, 47.48, 35.14, 30.93, 21.99, 21.15; Anal Calc. para C₂₃H₂₂N₄O₅ C, 63.59, H, 5.10, N, 12.90 Encontrado: C, 63.48; H, 4.94; N, 12.74.

5.12 3-BENZO[1,3]DIOXO-5-IL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



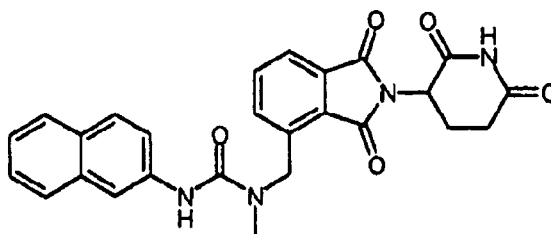
121

Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.7 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.70 g, 1.9 mmoles) y isocianato de 3,4-metilenodioxifenilo (0.40 g, 2.5 mmoles) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se agitó con HCl 1N (30 ml). El sólido se recopiló y re-enjuagó con acetona (15 ml) para dar 0.8 g (90%) de producto como sólido blanco: pf 258-260°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.89-6.74 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.20-5.13 (dd, J=5.4 y 12.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSOd₆) δ 172.75, 169.81, 167.58, 166.97, 155.87, 146.77, 142.15, 138.87, 134.98, 134.64, 132.46, 131.80, 127.57, 121.86, 112.92, 107.56, 102.73, 100.68, 48.86, 47.46, 35.07, 30.93, 21.98; Anal. Calc. para C₂₃H₂₀N₄O₇: C, 59.48; H, 4.34; N, 12.06. Encontrado: C, 59.33; H, 4.08; N, 11.72.

177

5.13 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI
DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-NAFTALEN-32-IL-UREA

5

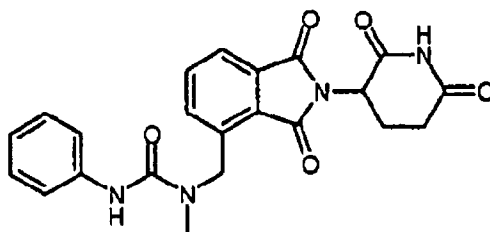


Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.7 mmoles) a una
10 suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-
3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.70 g, 1.9
mmoles) e isocianato de 2-naftilo (0.40 g, 2.1 mmoles) en THF
(40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la
noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se
15 agitó con HCl 1N (30 ml). El sólido se recuperó por
filtración y se re-enjuagó en éter (15 ml) para dar 0.8 g
(92%) de producto como sólido blanco: pf > 260°C; RMN ¹H
(DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91-
7.65 (m, 7H), 7.45-7.32 (m, 2H), 5.22-5.15 (dd, J=5.0 y 12.6
20 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.1 1 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H),
2.65-2.50 (m, 2H), 2.08 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.75,
169.82, 167.60, 166.97, 155.82, 138.82, 138.07, 135.02,
133.45, 132.48, 131.83, 129.16, 127.66, 127.60, 127.32,
126.92, 126.08, 123.96, 121.90, 121.25, 1 15.29, 48.88,
25 47.57, 35.21, 30.94, 22.00; Anal. Calc. para C₂₆H₂₂N₄O₅: C,

123

66.38; C, 4.71 ; N, 11.91. Encontrado: C, 66.25; H, 4.36; N, 11.67.

5.14 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DI-
5 DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-ILMETIL]-1-METIL-3-FENIL-
UREA



10

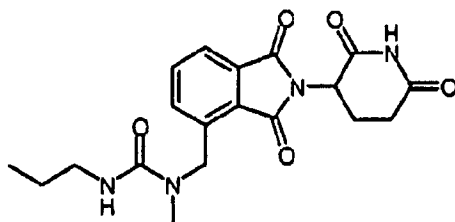
Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.7 mmoles) a una
suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-
15 3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.70 g, 1.9
mmoles) e isocianato de fenilo (0.30 g, 2.3 mmoles) en THF
(40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la
noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el
residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó
20 con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), y luego
se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo
sólido se enjuagó con alcohol de reactivo (20 ml) para dar
0.6 g (79%) de producto como sólido blanco: pf 226-228°C; RMN
¹H (DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H),
25 7.63-7.60 (m, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J=7.7 Hz,

124

2H), 6.94 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.20-5.13 (dd, J=5.4 y 12.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.75; 169.81, 167.59, 166.97, 155.75, 140.33, 138.84, 134.98, 132.45, 131.81, 128.22, 127.59, 121.92, 121.88, 19.98, 48.86, 47.48, 35.15, 30.93, 21.98; Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 62.85; H, 4.79; N, 13.33. Encontrado: C, 62.55; H, 4.53; N, 13.10.

10 5.15 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHI
DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-PROPIL-UREA

15

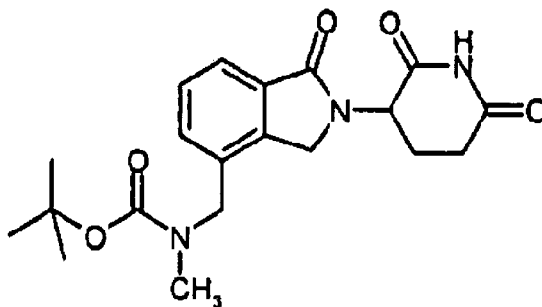


Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.7 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.70 g, 1.9 mmoles) e isocianato de fenilo (0.20 g, 2.3 mmoles) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), y luego

125

se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂: CH₃OH 95:5) para dar 0.5 g (78%) de producto como sólido blanco: pf 210-212⁰C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 6.53 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.19-5.12 (dd, J=5.4 y 12.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.02 (q, J=6.4 Hz, 2H), 2.92-2.83 (m, 1 H), 2.87 (s, 3H), 2.63-2.47 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 0.82 (t, J=7.3 Hz, 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.76, 169.83, 167.59, 167.00, 157.98, 139.50, 134.85, 132.35, 131.76, 127.50, 121.71, 48.83, 47.23, 42.04, 34.57, 30.93, 23.70, 21.99, 11.32; Anal. Calc. para C₁₉H₂₂N₄O₅: C, 59.06; H, 5.74; N, 14.50. Encontrado: C, 58.98; H, 5.83; N, 14.22.

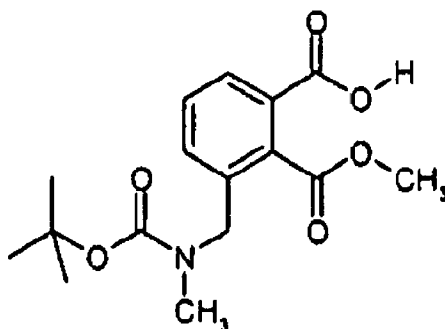
5.16 ESTER TER-BUTÍLICO DE ÁCIDO [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-METIL-CARBAMICO



126

5.16.1 Ester 2-Metílico de Acido 3-[(ter-Butoxicarbonil-Metil-Amino)-Metil]-Ftálico

5

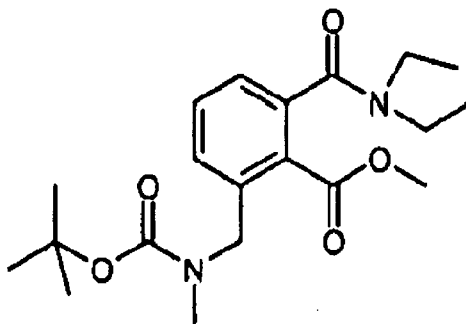


Se agregó una solución de hidróxido de sodio (0.5 g, 13.3 mmoles) en H₂O (5 ml) a una solución agitada de ester dimetílico de ácido 3-[(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-ftálico (3.9 g, 11.1 mmoles) en éter dimetílico de etilenglicol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con éter (25 ml) para dar 0.2 g de material de partida recuperado. La capa acuosa se enfrió y acidificó con HCl 4N. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3x35 ml) y se concentró a vacío para dar 3.5 g del producto deseado como un aceite: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8.02-7.99 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 3H), 1.49-1.43 (m, 9H).

127

5.16.2 Ester Metílico de Acido 6-[(ter-Butoxicarbonil-Metil-Amino)-Metil]-N,N-Dietil-Ftalámico

5



10

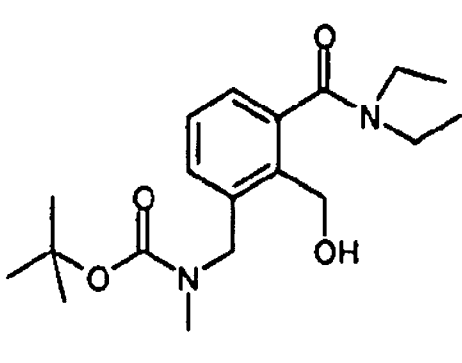
Se agregó clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-MN'-etilcarbodiimida (3.60 g, 18.5 mmoles) a una solución agitada de dietilamina (1.40 g, 18.5 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (2.50 g, 18.5 mmoles) y ester 2-metílico de ácido 3-[(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]ftálico (4.60 g, 14.2 mmoles) en DMF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió luego en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Los extracto de EtOAC combinados se lavaron con agua (2x40ml) y salmuera (40 ml), y se secaron (MgSO₄). El solvente se removió a vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, CH₂Cl₂: EtOAc 8:2) para dar 4.3 g (79%) de producto como un aceite: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7.44 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.57-3.48 (q, J=7.0 Hz, 2H),

20

25

3.24-3.16 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.48-1.42 (m, 9H),
1.23 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

5.16.3 Ester ter-Butílico de Acido (3-
5 Dietilcarbamoil-2-Hidoximetil-Bencil)-Metil-Carbámico



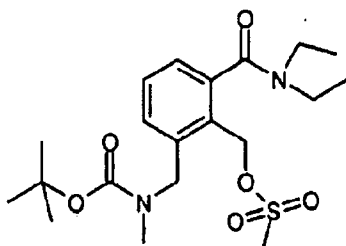
10

Una mezcla agitada de borohidruro de litio (0.800
g, 35.4 mmoles) en éter seco (80 ml) se enfrió a 5°C en un
baño de hielo. Una solución de éster metanólico de ácido 6-
15 [(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-N,N-dietil-ftálamico
(8.90 g, 23.6 mmoles) en THF (30 ml) se agregó lentamente de
5-10°C. Después de que se completó la adición, la mezcla se
agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de
reacción se enfrió en un baño de hielo y se extinguió por la
20 adición de agua (35 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc
(2 x 40 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron
con agua (2x40 ml) y salmuera (40 ml) y se secaron (MgSO₄).
El solvente se removió a vacío para dar 7.9 g (96% de
25 purificación adicional.

129

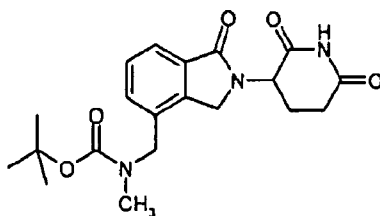
5.16.4. Ester 2-[(ter-Butoxicarbonil-Metil-Amino)-Metil]-6-Dietilcarbamoil-Bencílico de Acido Metansulfónico

5



Una solución agitada de ester ter-butílico de ácido
10 (3-di8etilcarbamoil-2-hidroximetil-bencil)-metil-carbámico
(7.9 g, 22.7 mmoles) y trietilamina (3.7 g, 36.3 mmoles) en
cloruro de metileno seco (110 ml) se enfrió a 0°C. Se agregó
cloruro de metansulfonilo (3.1 g, 27.3 mmoles) a 0-3°C. La
mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se lavó con
15 agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (MgSO₄). El
solvente se removió a vacío y el producto crudo (9.7 g) se
usó en la siguiente reacción.

5.16.5 Ester ter-Butílico de Acido [2-(2,6-Dioxo-
20 Piperidin-3-il)-1-Oxo-2,3-Dihidro-1H-Isoindol-4-il-Metil]-
Metil-Carbámico



25

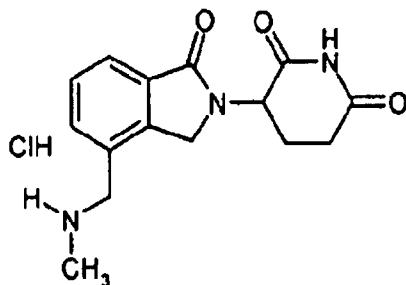
130

Se agregó trietilamina (4.60 g, 45.4 mmoles) a una suspensión agitada de ester 2-[(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-dietilcarbamoil-bencílico de ácido metansulfónico (9.70 g, 22.7 mmoles) y clorhidrato de α -aminoglutarimida (3.40 g, 20.4 mmoles) a temperatura ambiente en acetonitrilo (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ácido acético glacial (13.6 g, 227 mmoles), y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 82°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (50 ml), NaHCO₃ sat. (50 ml), agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml) y luego se secó (MgSO₄). La solución seca oscura se trató con carbón decolorado y se filtró de nuevo. El solvente se removió a vacío y el residuo se enjuagó con éter (30 ml) para dar 4.5 g (57%) de producto como sólido blanco: RMN ¹H (DMSO-d₅) δ 11.03 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.19-5.12 (dd, J=4.6 y 13.0 Hz, 1H), 4.55-4.25 (m, 4H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.81, 170.98, 167.96, 154.91, 140.03, 133.48, 131.92, 130.11, 128.43, 121.89, 79.07, 51.52, 48.20, 46.13, 34.09, 31.14, 27.97, 22.66.

131

5.17 CLORHIDRATO DE 3-(4-METILAMINOMETIL-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDINA-2,6-DIONA

5

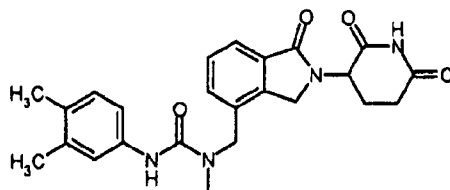


Una solución de HCl 2N en éter (20 ml, 40 mmoles) e
10 agregó a una solución agitada de éster ter-butílico de ácido
[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-
4-ilmetil]-metil-carbámico (4.5 g, 11.6 mmoles) en cloruro de
metileno (90 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante 2 días. La suspensión de reacción se filtró, se lavó
15 como cloruro de metileno y se secó para dar 3.7 g (98%) de
producto como un sólido blanco: RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 11.06 (s,
1H), 9.47-9.37 (b, 2H), 7.85 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.77 (d,
 $J=7.5$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.22-5.15 (dd, $J=4.9$ y
13.0 Hz, 1H), 4.74 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=17.5$ Hz,
20 1H), 4.17 (s, 2H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.59
(s, 3H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO-
 d_6) δ 172.86, 170.93, 167.68, 142.22, 133.47, 132.05, 128.54,
127.57, 123.74, 51.50, 47.36, 46.29, 32.44, 31.13, 22.77.

132

5.18 3-(3,4-DIMETILFENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

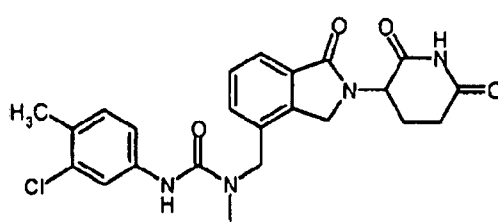
5



Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.6 mmoles) a la
10 suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.6 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0.30 g, 2.2 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró
15 a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), y luego se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, CH₂Cl₂ CH₃OH 95:5) para dar 0.6 g (76%) de producto como
20 sólido blanco: pf 228-230°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, J=74 Hz, 1H), 7.53 (t, J=75 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.17-5.10 (dd, J=50 y 132 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.42 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J=17.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92-
25 2.87 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.15 (s, 3H),

2.13 (s, 3H), 2.13-2.01 (m, 1H), RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.77, 170.94, 167.99, 155.68, 140.10, 137.96, 135.67, 133.91, 131.90, 129.91, 129.51, 129.15, 128.38, 121.67, 121.48, 117.65, 51.55, 48.38, 46.25, 34.63, 31.14, 22.54, Anal Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 66.34; H, 6.03; N, 12.89. Encontrado: C, 66.11; H, 6.17, N, 12.66.

5.19 3-(3-CLORO-4-METIL-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



15

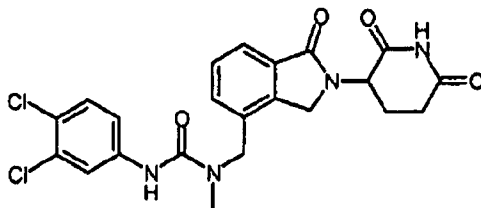
Se agregó trietilamina (0.3 g, 2.6 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 3-cloro-4-metilfenilo (0.40 g, 2.2 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se agitó con HCl 1N (30 ml). La suspensión resultante se recopiló, y el sólido recopilado se enjuagó con acetona

134

(15 ml) para dar 0.6 g (75%) de producto como sólido blanco:
 pf 248- 250°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H),
 7.67-7.64 (m, 2H), 7.53 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.3 Hz,
 1H), 7.36-7.31 (dd, J=2.0 y 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.3Hz,
 5 1H), 5.18-5.10 (dd, J=48 y 132Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.44 (d,
 J= 17.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J=I 7.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.97-
 2.85 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.24 (s,
 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.79, 170.97,
 167.99, 155.40, 140.13, 139.63, 133.68, 132.61, 131.92,
 10 130.69, 129.88, 128.44, 128.21, 121.74, 119.71, 118.41,
 51.59, 48.36, 46.27, 34.69, 31.17, 22.56, 18.75; Anal. Calc.
 para C₂₃H₂₃ClN₄O₄: C, 60.73; H, 5.10; Cl, 7.79; N, 12.32.
 Encontrado: C, 60.75, H, 5.14, Cl, 7.79, N, 12.22

15 5.20 3-(3,4-DICLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-
 PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-
 METIL-UREA

20



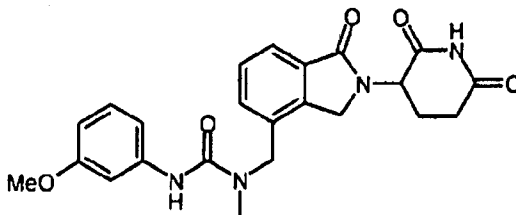
Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.6 mmoles) a la
 suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-
 25 oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g,

137

1.9 mmoles) e isocianato de 3,4-diclorofenilo (0.40 g, 2.2 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), y luego se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo se enjuagó con acetona (20 ml) para dar 0.6 g (70%) de producto como sólido blanco: pf 275-277⁰C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 4H), 5.18-5.10 (dd, J=5.0 y 13.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.52 (d, J= 17.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J= 17.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.78, 170.96, 167.96, 155.18, 140.73, 140.13, 133.48, 131.92, 130.50, 130.10, 129.83, 128.45, 123.10, 121.77, 120.70, 119.57, 51.60, 48.34, 46.25, 34.73, 31.15, 22.54; Anal. Calc. para C₂₂H₂₀Cl₂N₄O₄: C, 55.59; H, 4.24; Cl, 14.92; N, 11.79. Encontrado: C, 55.23, H, 4.34, Cl, 15.01; N, 11.48.

5.21 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(3-METOXI-FENIL)-1-METIL-UREA

5



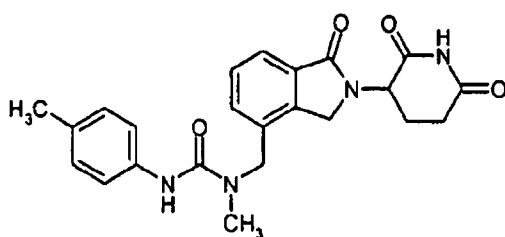
Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.6 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 3-metoxifenilo (0.30 g, 2.2 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se agitó con HCl 1N (30 ml). El sólido se recuperó y enjuagó con alcohol reactivo (20 ml) para dar 0.6 g (73%) de producto como sólido blanco: pf 296-298°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 6.54 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.17-5.10 (dd, J=4.9 y 13.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.44 (d, J= 17.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J=17.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.82, 170.99, 168.02, 159.35, 155.52, 141.64, 140.15, 133.81 , 131.93, 129.92, 128.98, 128.44, 121.74, 112.12, 107.35, 105.54, 54.88, 51.60, 48.39, 46.29,

137

34.73, 31.17, 22.56; Anal. Calc. para $C_{23}H_{24}N_4 + 0.6 H_2O$: C, 61.76; H, 5.68; N, 12.53. Encontrado: C, 61.51; H, 5.54; N, 12.39.

5 5.22 1-[2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-P-TOLIL-UREA

10



Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.6 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.9 mmoles) e isocianato de p-tolilo (0.30 g, 2.2 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y luego se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH 97:3) para dar 0.5 g (65%) de producto como un sólido blanco: pf 238-240°C; RMN ^1H ($DMSO-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d,

15

20

25

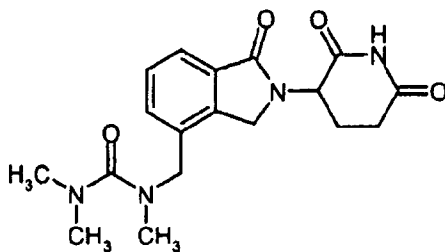
138

J=8.3 Hz, 2H), 5.17-5.10 (dd, J=5.1 y 13.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.43 (d, J=I 7.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J=I 7.3 Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.81, 170.97, 168.00, 155.71, 140.14, 137.76, 133.90, 131.91, 130.74, 129.92, 128.67, 128.40, 121.69, 120.20, 51.57, 48.38, 46.27, 34.66, 31.15, 22.54, 20.31; Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 + 0.2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65.14; H, 5.80; N, 13.21. Encontrado: C, 65.27; H, 5.68; N, 13.27.

10

5.23 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1,33-TRIMETIL-UREA

15



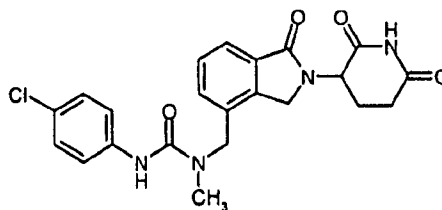
Una mezcla agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.9 mmoles), cloruro de dimetilcarbamilato (0.40 g, 3.7 mmoles) y diisopropiletilamina (0.80 g, 6.1 mmoles) en DMF (15 ml) se calentó en un baño de aceite a 40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se

179

lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y luego se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, CH₂Cl₂: CH₃OH 97:3) para dar 0.4 g (65%) de producto como un sólido blanco: pf 212-214⁰C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 3H), 5.17-5.10 (dd, J=5.0 y 12.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.34 (d, J=17.5 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.85, 170.99, 168.03, 164.25, 140.39, 133.73, 131.79, 130.33, 128.31, 121.66, 51.55, 50.24, 46.09, 38.22, 36.93, 31.18, 22.52; Anal. Calc. para C₁₈H₂₂N₄O₄: C, 60.32; H, 6.19; N, 15.63. Encontrado: C, 60.27; H, 6.23; N, 15.49.

5.24 3-(4-CLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

20

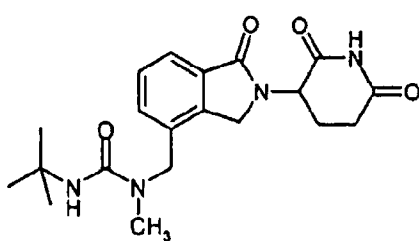


Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.6 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-

140

oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.9 mmoles) e isocianato de p-tolilo (0.20 g, 2.2 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo sólido se agitó con HCl 1N (30 ml). El sólido se recogió y enjuagó con acetona (20 ml) para dar 0.5 g (65%) de producto como sólido blanco: pf 255-257⁰C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 4H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.18-5.10 (dd, J=4.8 y 13.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.45 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.85, 171.01, 168.10, 155.47, 140.16, 139.43, 133.70, 131.92, 129.87, 128.45, 128.13, 125.51, 121.75, 121.41, 51.60, 48.35, 46.27, 34.75, 31.17, 22.57; Anal. Calc. para C₂₂H₂₁ClN₄O₄: C, 59.93; H, 4.80; Cl, 8.04; N, 12.71. Encontrado: C, 59.64; H, 4.67; Cl, 7.81; N, 12.47.

5.25 3-TER-BUTIL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-
OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

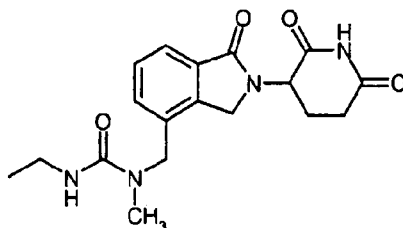


141

Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.4 mmoles) a la suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0.20 g, 2.2 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), y luego se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea 216-218°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.18-5.11 (dd, J=5.0 y 13.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.37 (d, J=17.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.27 (s, 9H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.83, 170.98, 168.03, 157.13, 140.04, 134.53, 131.90, 130.26, 128.27, 121.61, 51.47, 50.07, 48.09, 45.18, 34.19, 31.14, 29.15, 22.70; Anal. Calc. para C₂₀H₂₆N₄O₄: C, 62.16; H, 6.78; N, 14.50. Encontrado: C, 62.22; H, 6.77; N, 14.46.

5.26 1-[2-(2,6-DIOXOPIERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-ETIL-1-METIL-UREA

142



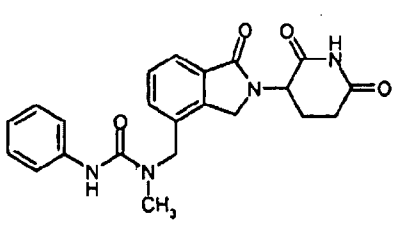
5

Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.4 mmoles) a la suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0.20 g, 2.2 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), y luego se secó (MgSO₄). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, CH₂Cl₂: CH₃OH 97:3) para dar 0.3 g (37%) de producto como sólido blanco: pf 183-185⁰C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.45 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.18-5.10 (dd, J=5.1 y 13.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.31 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.07 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.01 (t, J=7.0 Hz, 3H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.87, 171.02, 168.06, 157.78, 140.05, 134.37, 131.86, 129.87, 128.32, 121.56, 51.55, 48.10, 46.20, 35.01, 34.07, 31.18,

12/3

22.63, 15.77; Anal. Calc. para $C_{18}H_{22}N_4O_4 + 0.2 H_2O$: C, 59.72; H, 6.24; N, 15.48. Encontrado: C, 59.54; H, 6.11; N, 15.33.

5.27 1-[2-2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-FENIL-UREA



10

Se agregó trietilamina (0.30 g, 2.4 mmoles) a la suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0.30 g, 2.2 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), y luego se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH 97:3) para dar 0.4 g (45%) de producto como sólido blanco pf: 186-188°C; RMN ^1H ($DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 4H), 7.23 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.17-5.10 (dd, $J=4.9$ y

20

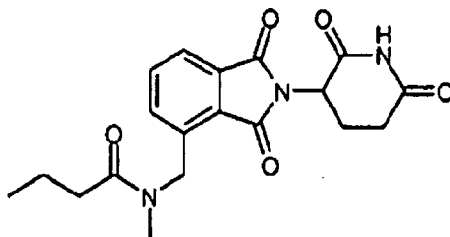
25

147

13.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.44 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.84, 171.00, 168.02, 155.65, 140.37, 140.15, 133.85, 131.92, 129.90, 128.44, 128.27, 121.92, 121.72, 120.02, 51.59, 48.38, 46.29, 34.73, 31.17, 22.56, Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4 + 0.6 \text{ H}_2\text{O}$: C, 63.33, H, 5.60, N, 13.43 Encontrado: C, 63.09, H, 5.18, N, 13.16.

10 5.28 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-N-METIL-PROPIONAMIDA

15



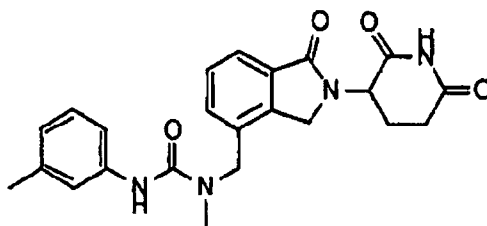
Se agregó trietilamina (0.5 g, 4.8 mmoles) a la suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) y cloruro de propionilo (0.3 g, 2.7 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml), se lavó con HCl 1N (30 ml), agua (30 ml), y salmuera (30 ml), y luego se secó (MgSO_4). El solvente se removió, y el residuo se

145

purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc CH₂Cl₂ 40.60) para dar
0 3 g (36%) de producto pf 206-208°C, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.14
(s, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 5.19-5.12 (dd, J=4
9 y 12.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.
5 63-2.29 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.09-0.97 (m, 3H), RMN ¹³C
(DMSO-d₆) δ 173.44, 172.66, 169.72, 167.50, 166.84, 138.08,
134.80, 132.52, 131.67, 127.49, 121.79, 48.79, 46.13, 35.38,
30.84, 25.52, 21.88, 9.06, Anal. Calc. para C₈H₁₉N₃O₅: C,
60.50, H, 5.36, N, 11.76. Encontrado: C, 60.37, H, 5.52, N,
10 11.41.

5.29 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-
DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-M-TOLIL-UREA

15



20

A una suspensión de clorhidrato de 3-(4-
metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-
2,6-diona (0.60 g, 1.86 mmoles) e isocianato de m-tolilo
(0.29 ml, 2.23 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (80 ml), se le agregó
diisopropiletilamina (0.45 ml g, 2.60 mmoles). La mezcla se
25 agitó a temperatura ambiente durante la noche y se obtuvo una

146

suspensión. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se enjuagó con CH_2Cl_2 y se enjuagó con acetona para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-3-m-tolil-urea como un sólido (0.41 g, 52%):

5 pf 208-210°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 2.57$ (99%);

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.99-2.08 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 4.36 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.64 (s,

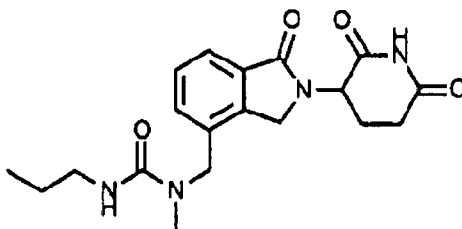
10 2H), 5.10-5.17 (dd, $J = 5.1, 13.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H). 11.02 (s, 1H). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

15 21.17, 22.56, 31.17, 34.71, 46.25, 48.38, 51.56, 117.15, 120.57, 121.71, 122.63, 128.12, 128.43, 129.87, 131.92, 133.87, 137.31, 140.13, 140.27, 155.62, 168.01, 171.01, 172.84. Anal Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 + 0.1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65.42; H, 5.78; N, 13.27. Encontrado: C, 65.25; H, 5.50; N, 13.14.

147

5.30 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI
DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-PROPIL-UREA

5



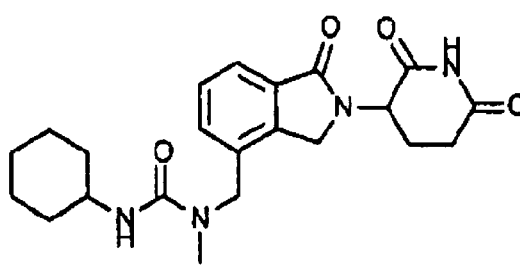
A una suspensión de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.60 g, 1.86 mmoles) e
10 isocianato de propilo (0.21 ml, 2.23 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (80 ml), se le agregó diisopropiletilamina (0.45 ml g, 2.60 mmoles). la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió con MeOH y se extrajo con H₂O (40 ml), luego con HCl 1N (40 ml). La capa orgánica se lavó con
15 salmuera (40 ml) y se concentró en rota vapor. El aceite resultante se purificó en columna de gel de sílice para dar 1-[2-(2,6-dioso-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-3-propil-urea (0.33 g, 48%): pf 220-222 °C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5
20 micro, 1 mL/min, 240 nm, 30/70(CH₃CN/H₂O): t_R = 2.01 (99%); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0.81 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.34-1.48 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.86-3.04 (m, 3H), 4.30 (d, J= 17.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J= 17.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.1 1-5.18 (dd, J= 4.9, 13.1 Hz, 1H), 6.45 (t, J= 5.3 Hz, 1 H), 7.37 (d, J= 7.4

148

Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 11.31, 22.63, 23.19, 31.16, 34.05, 42.01, 46.14, 48.15, 51.49, 121.55, 128.30, 129.88, 131.86, 134.37, 140.02, 157.81, 168.03, 171.00, 172.85. Anal Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 61.28; H, 6.50; N, 15.04. Encontrado: C, 60.94; H, 6.62; N, 14.89.

5.31 3-CICLOHEXIL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

10



15 A una suspensión de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.86 mmoles) e isocianato de ciclohexilo (0.28 ml, 2.23 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (80 ml), se le agregó diisopropiletilamina (0.45 ml g, 2.60 mmoles). La mezcla se
20 agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se extrajo con H_2O (40 ml), luego con HCl 1N (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se concentró en rota vapor. El aceite resultante se purificó en columna de gel de sílice para dar 3-ciclohexil-1-
25 [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-

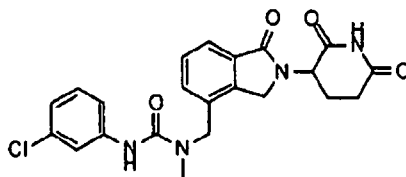
149

4-ilmetil]-1-metil-urea (0.54 g, 71%): pf 219-221 °C, HPLC: Waters Symmetry C- 18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 30/70 (CH₃CN/H₂O): t_R = 4.61 (99%); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1.02-1.30 (m, 5H), 1.54-1.76 (m, 5H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.87-3.01 (m, 1H); 3.36-3.42 (m, 1H), 4.28 (d, J= 17.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J= 17.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.12-5.19 (dd, J= 4.9, 13.1 Hz, 1H), 6.07 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ: 22.69, 25.10, 25.35, 31.14, 33.22, 34.00, 46.12, 48.21, 49.34, 51.45, 121.59, 128.30, 130.08, 131.87, 134.41, 139.99, 157.09, 168.02, 170.99, 172.84. Anal. Calc. para C₂₂H₂₈N₄O₄+ 0.1 H₂O: C, 63.78; H, 6.86; N, 13.52. Encontrado: C, 63.41; H, 6.93; N, 13.33.

15

5.32 3-(3-CLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

20



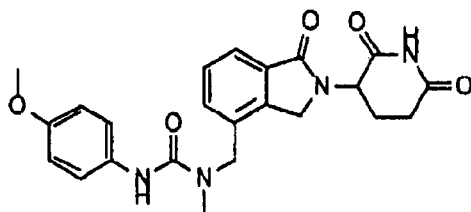
A una suspensión de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-

150

2,6-diona (0.60 g, 1.86 mmoles) e isocianato de 3-clorofenilo (0.27 ml, 2.23 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (80 ml), se le agregó diisopropiletilamina (0.45 ml g, 2.60 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se
5 extinguió con MeOH y se filtró. El sólido resultante se enjuagó con CH₂Cl₂ (5 ml) para dar 3-(3-cloro-fenil)-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-urea (0.68 g, 82%): pf 193-195 °C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240
10 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.29 (99%); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2.00-2.04 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 4.38 (d, J= 17.3 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 5.10-5.18 (dd, J= 4.5, 13.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J= 8.0
15 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 11.13 (s, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ: 22.57, 31.19, 34.76, 46.27, 48.37, 51.60, 118.00, 119.08, 121.42, 121.77, 128.48, 129.85, 129.92, 131.93, 132.69, 133.62, 140.15, 142.04, 155.34, 168.00, 171.01, 172.84. Anal.
20 Calc. para C₂₂H₂₁ClN₄O₄: C, 59.93; H, 4.80; N, 12.71, Cl, 8.04. Encontrado: C, 59.30; H, 4.66; N, 12.33, Cl, 8.36.

5.33 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(4-METOXI-FENIL)-1-METIL-
25 UREA

151



5

A una suspensión de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.86 mmoles) e isocianato de 4-metoxi-fenilo (0.29 ml, 2.23 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (80 ml), se le
10 agregó diisopropiletilamina (0.45 ml g, 2.60 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se filtró. El sólido resultante se enjuagó con CH_2Cl_2 (5 ml) para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-
15 ilmetil]-3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea (0.38 g, 46%): pf 245-247 °C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 1.91$ (98%); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.99-2.04 (m, 1H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.63
20 (s, 2H), 5.11-5.18 (dd, $J = 4.9, 13.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.02 (s, 1H). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 22.58, 31.17, 34.64, 46.26, 48.36, 51.57, 55.10, 113.46, 121.69, 122.01 ,
25

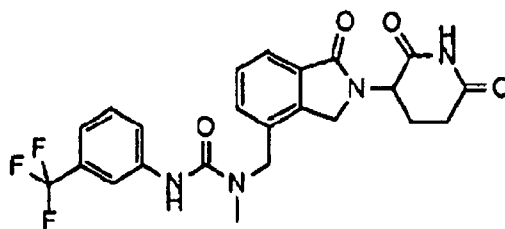
152

128.41, 129.91, 131.91, 133.29, 133.98, 140.13, 154.64, 155.91, 168.02, 171.02, 172.85. Anal. Calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_5 + 0.1 H_2O$: C, 63.03; H, 5.57; N, 12.78. Encontrado: C, 62.96; H, 5.48; N, 12.49.

5

5.34 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-(3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-UREA

10

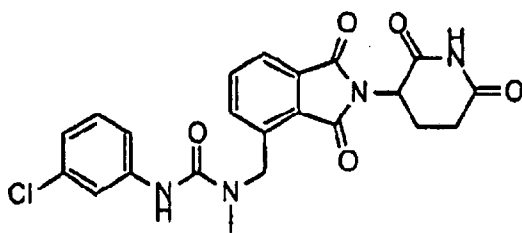


A una suspensión de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.86 mmoles) e isocianato de α,α,α -trifluoro-m-tolilo (0.29 ml, 2.23 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (80 ml), se le agregó disiopropiletilamina (0.45 ml g, 2.60 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se filtró. El sólido resultante se enjuagó con CH_2Cl_2 (5 ml) para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (0.58 g, 66%): pf 198-200 °C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 (CH_3CN/H_2O): $t_R = 1.91$

153

(98%); RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 2.00-2.05 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 4.32-4.53 (dd, J = 8, 20 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.11-5.18 (dd, J = 5.9, 15.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 11.02 (s, 1H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ : 22.56, 31.17, 34.76, 46.25, 48.36, 51.60, 115.71, 118.50, 121.78, 123.15, 126.42, 128.49, 128.83, 129.44, 129.81, 131.94, 133.59, 140.14, 141.33, 155.41, 168.00, 171.01, 172.82. Anal. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: C, 58.23; H, 4.46; N, 11.81, F, 12.01. Encontrado: C, 58.06; H, 4.30; N, 12.09, F, 11.59.

5.35 3-(3-CLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



20

A una suspensión de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.65 g, 1.93 mmoles) y 3-cloro-isocianato (0.28 ml, 2.31 mmoles) en

153f

CH₂Cl₂ seco (80 ml), se le agregó diisopropiletilamina (90.47 ml g, 2.60 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le agregó agua (40 ml) y HCl 1N (40 ml). La mezcla se extrajo y la capa

5 orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se concentró en roto-vapor. El aceite resultante se purificó en columna de gel de sílice para dar 3-(3-cloro-fenil)-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-

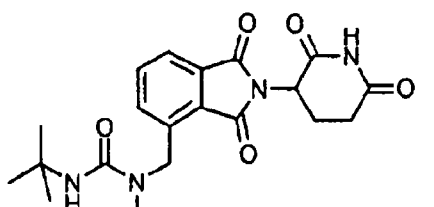
10 urea como un sólido (0.55 g, 62%): pf 193-195°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 6.23 (99%); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2.05-2.09 (m, 1 H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.14-5.21 (dd, J = 5.2, 12.5 Hz, 1 H, 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.2

15 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 11.15 (s, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ: 21.99, 30.94, 35.19, 47.54, 48.87, 1 17.99, 1 19.08, 121.46, 121.95, 127.60, 129.89, 131.83, 132.42, 132.67, 135.05, 138.50, 141.99, 155.45, 166.97, 167.59, 169.84, 172.78. Anal

20 Calc. para C₂₂H₁₉ClN₄O₅; C, 58.09; H, 4.21; N, 12.32. Encontrado: C, 58.01; H, 4.40; N, 12.00.

5.36 3-TER-BUTIL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

25



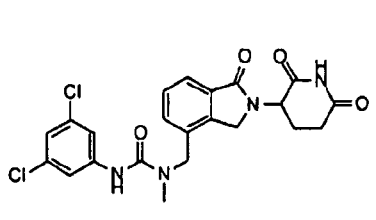
155

A una suspensión de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-
5 pipéridin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.65 g,
1.93 mmoles) e isocianato de t-butilo (0.26 ml, 2.31 mmoles)
en CH₂Cl₂ seco (80 ml), se le agregó diisopropiletilamina
(0.47 ml g, 2.60 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le
10 agregó agua (40 ml), luego HCl 1N (40 ml). La capa orgánica
se lavó con salmuera (40 ml) y se concentró con rota-vapor.
El aceite resultante se purificó en columna de gel de sílice
para dar 3-ter-butil-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3il)-1,3-
dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-urea (0.59
15 g, 76%): pf 188-190°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150
mm, 5 micro.l mL/min, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.14
(96%); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1.28 (s, 9H), 2.08 (m, 1H), 2.64-
2.50 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.87-2.95 (m, 1H), 4.87 (s, 2H),
5.14-5.18 (dd, J= 5.3, 12.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 7.50-7.52
20 (m, 1H), 7.79-7.88 (m, 2H), 11.13 (s, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆)
δ: 21.95, 29.13, 30.90, 34.81, 47.02, 48.82, 50.07, 121.70,
127.45, 131.73, 132.49, 134.78, 139.63, 157.40, 166.95,
167.61, 169.80, 172.73. Anal. Calc. para C₂₀H₂₄N₄O₅: C, 59.99;
H, 6.04; N, 13.99. Encontrado: C, 59.87; H, 6.01; N, 13.83.

156

5.37 3-(3,5-DICLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHI-DRO-1-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

5



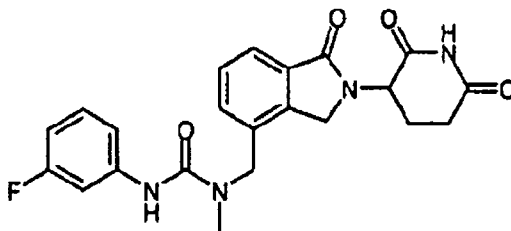
A una suspensión de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-
 10 2,6-diona (0.6 g, 1.86 mmoles) e isocianato de 3,5-diclorofenilo (0.42 g, 2.23 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (80 ml), se le agregó diisopropiletilamina (0.45 ml g, 2.60 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se filtró. El sólido
 15 resultante se enjuagó con CH₂Cl₂ (5 ml) para dar 3-(3,5-dicloro-fenil)-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-urea (0.76 g, 86%): pf 285-287°C: HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 6.97 (99%); RMN ¹H
 20 (DMSO-d₅): δ 2.00-2.05 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 4.37 (d, J= 17.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 5.10-5.18 (dd, J= 4.9, 13.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.45 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 7.53 (t, J= 7.5 Hz, 1 H), 7.63-7.67 (m, 3H), 8.80 (s, 1
 25 H), 11.01 (s, 1 H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ: 22.57, 31.19, 34.78,

157

46.26, 48.37, 51.61, 117.44, 120.77, 121.82, 128.51, 129.81, 131.95, 133.40, 133.65, 140.15, 143.05, 155.03, 167.98, 171.00, 172.83. Anal. Calc. para $C_{22}H_{20}Cl_2N_4O_4 + 0.2 CH_2Cl_2$: C, 54.16; H, 4.18; N, 11.38, Cl, 17.28. Encontrado: C, 54.34; H, 3.95; N, 11.29, Cl, 17.13.

5.38 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-(3-FLUORO-FENIL)-1-METIL-UREA

10



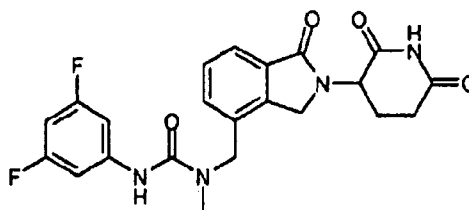
15 Se agregó diisopropieletilamina (0.3 g, 2.6 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.6 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 3-fluorofenilo (0.3 g, 2.2 mmoles) en cloruro de metileno seco (80 ml). La
20 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recopiló para dar 0.7 g (84%) de producto: pf 218-220°C; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.67 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.56-7.22 (m, 5H), 6.79-6.72 (m, 1H), 5.17-5.11 (dd, J=6.0 y 12.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H),
25 4.46 (d, J=15 Hz, 1H), 4.38 (d, J=18 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H),

158

2.97-2.86 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H),
 2.09-2.02 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.80, 170.97, 167.97,
 163.68 (160.50), 155.33, 142.44 (142.30), 140.14, 133.61 ,
 131.90, 129.79, 129.66, 128.44, 121.73, 115.23, 108.21
 5 (107.93), 106.38 (106.03), 51.58, 48.32, 46.25, 34.75, 31.15,
 22.53; Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$: C, 62.26; H, 4.99; N,
 13.20; F, 4.48. Encontrado: C, 62.09; H, 4.92; N, 13.05; F,
 4.41.

10 5.39 3-(3,5-DIFLUORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-
 PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-
 METIL-UREA

15

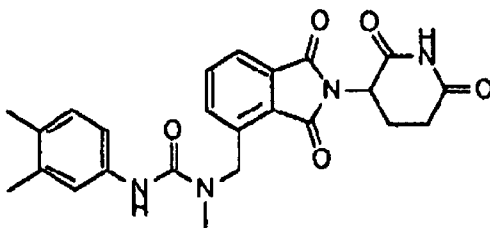


Se agregó diisopropiletilamina (0.3 g, 2.6 mmoles)
 a una suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-
 20 metilaminomtil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-
 2,6-diona (0.6 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 3,5-
 difluorofenilo (0.4 g, 2.2 mmoles) en cloruro de metileno
 seco (80 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura
 ambiente durante la noche. El sólido se recopiló para dar 0.6
 25 g (76%) de producto: pf 228-230°C; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 11.01

159

(s, 1 H), 8.84 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.75 (t, J=9.3 Hz, 1H), 5.17-5.10 (dd, J=4.9 y 13.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.45 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.84, 171.01, 167.99, 164.35 (164.10), 160.51 (160.26), 155.07, 143.32 (143.55, 143.09), 140.17, 133.43, 131.94, 129.80, 128.50, 121.81, 102.17 (102.00), 101.88 (101.71), 96.61 (97.03, 96.19), 51.62, 48.33, 46.27, 34.80, 31.18, 22.55; Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: C, 59.73; H, 4.56; N, 12.66; F, 8.59. Encontrado: C, 59.59; H, 4.71; N, 12.46; F, 8.61.

5.40 3-(3,4-DIMETIL-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



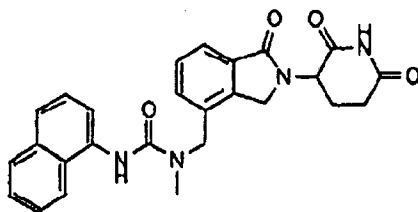
A una suspensión de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.65 g,

160

1.93 mmoles) e isocianato de 3,4-dimetilfenilo (0.32 ml, 2.31 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (80 ml), se le agregó dihidropropiletilamina (0.47 ml g, 2.00 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con MeOH (1 ml). La suspensión se filtró y la torta sólida resultante se enjuagó con CH_2Cl_2 (5 ml). El sólido se enjuagó con éter (15 ml) para dar 3-(3,4-dimetil-fenil)-1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-urea como un sólido (0.51 g, 59%): pf 202-204 °C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro. 1 mL/min, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t_R = 6.23 (99%); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.14 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 5.14-5.20 (dd, J = 5.3, 12.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 11.15 (s, 1H). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 18.62, 15.54, 21.97, 30.91, 35.10, 47.46, 48.85, 17.61, 121.43, 121.83, 127.54, 129.12, 129.51, 131.78, 132.42, 134.95, 135.63, 137.93, 138.97, 155.79, 166.96, 167.58, 169.80, 172.74. Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 64.28; H, 5.39; N, 12.49. Encontrado: C, 63.99; H, 5.26; N, 12.39.

5.41 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-NAFTALEN-1-IL-UREA

167



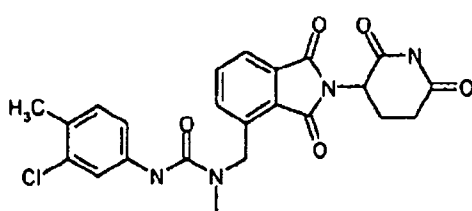
5

A una suspensión de clorhidrato de 3-(4-metilamino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.86 mmoles) e isocianato de 1-naftilo (0.32 ml, 2.23 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (ml), se le agregó diisopropiletilamina (0.45 ml g, 2.60 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH y se filtró. El sólido resultante se enjuagó con CH₂Cl₂ (5 ml) para dar 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-3-naftalen-1-il-urea (0.76 g, 89%): pf 292-294 °C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 2.65 (99%); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2.00-2.05 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 4.40 (d, 7= 17.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J= 17.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 5.13-5.19 (dd, J= 5.1, 13.3 Hz, 1H), 7.47-7.93 (m, 10H), 8.57 (s, 1H), 11.04 (s, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ: 22.62, 31.14, 34.78, 46.20, 48.55, 51.52, 121.70, 123.30, 123.38, 125.46, 125.48, 125.74, 127.87, 128.42, 129.63, 129.91 , 131.95, 133.71 , 133.99, 135.39, 140.17, 156.71 , 168.02, 170.99,

162

172.81. Anal. Calc. para $C_{26}H_{24}N_4O_4$: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. Encontrado: C, 68.54; H, 5.12; N, 11.87.

5.42 3-(3-CLORO-4-METIL-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-
5 PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-
1-METIL-UREA



10

Se agregó diisopropiletilamina (0.4 g, 2.6 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 15 1.9 mmoles) e isocianato de 3-cloro-4-metil-fenilo (0.4 g, 2.3 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se enjuagó en acetona (15 ml) para dar 0.7 g (80%) de producto: pf 193-195°C; RMN ^1H (DMSO-
20 d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.37-7.34 (dd, J=2.1 y 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.20-5.14 (dd, J=5.6 y 12.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.74, 169.80, 167.56,
25 166.94, 155.51, 139.57, 138.64, 135.00, 132.58, 132.42,

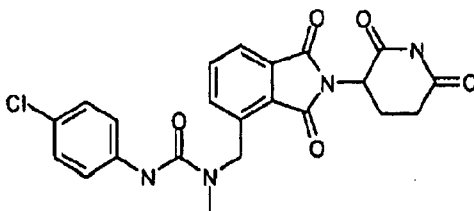
163

131.79, 130.64, 128.21, 127.56, 121.89, 119.68, 118.39, 48.85, 47.49, 35.11, 30.91, 21.97, 18.74; Anal. Calc. para $C_{23}H_{21}ClN_4O_5$: C, 58.92; H, 4.51; N, 11.95; Cl, 7.56. Encontrado: C, 58.81; H, 4.29; N, 11.74; Cl, 7.79.

5

5.43 3-(4-CLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

10



Se agregó diisopropiletilamina (0.4 g, 2.6 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropiperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 4-clorofenilo (0.4 g, 2.3 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se enjuagó en acetona (15 ml) para dar 0.7 g (80%) de producto: pf 279-281°C; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.63 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.55-7.52 (dd, $J=2.1$ y 6.8 Hz, 2H), 7.30-7.27 (dd, $J=2.1$ y 6.9 Hz, 2H), 5.20-5.14 (dd, $J=6.6$ y 13.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.68,

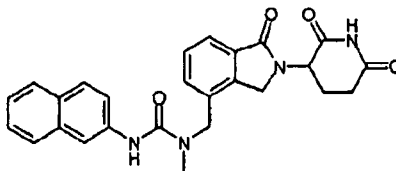
164

169.74, 167.50, 166.88, 155.50, 139.30, 138.57, 134.93, 132.36, 131.73, 128.00, 127.51, 125.42, 121.83, 121.28, 48.78, 47.42, 35.08, 30.84, 21.90; Anal. Calc. para $C_{22}H_{19}ClN_4O_5$: C, 58.09; H, 4.21 ; N, 12.32; Cl, 7.79.

5 Encontrado: C, 57.79; H, 4.05; N, 12.05; Cl, 7.84.

5.44 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-NAFTALEN-2-IL-UREA

10



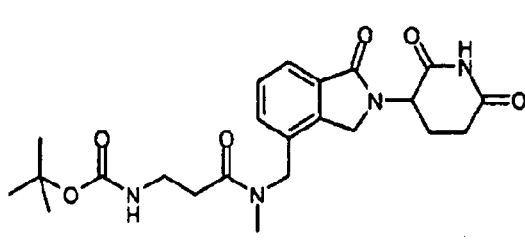
Se agregó diisopropiletilamina (0.3 g, 2.6 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.6 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 2-naftilo (0.4 g, 2.2 mmoles) en cloruro de metileno seco (80 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recuperó y se enjuagó con acetona (20 ml) para dar 0.7 g (81%) de producto: pf 292-294⁰C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.03 (d, J=I .8 Hz, 1H), 7.81-7.32 (m, 9H), 5.17-5.11 (dd, J=5.1 y 13.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.48 (d, J=I 7.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J= 17.3 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.79, 170.98,

165

168.00, 155.70, 140.15, 138.10, 133.80, 133.44, 131.92,
 129.86, 129.13, 128.44, 127.69, 127.31, 126.89, 126.09,
 123.94, 121.71, 121.29, 115.31, 51.59, 48.41, 46.29, 34.80, ,
 31.13, 22.54; Anal. Calc. para $C_{26}H_{24}N_4O_4$: C, 68.41; H, 5.30;
 5 N, 12.27. Encontrado: C, 68.32; H, 5.28; N, 12.11.

5.45 ESTER TER-BUTÍLICO DE ÁCIDO (2-([2-(2,6-DIOXO-
 PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-
 METIL-CARBAMOIL}-ETIL)-CARBAMICO

10

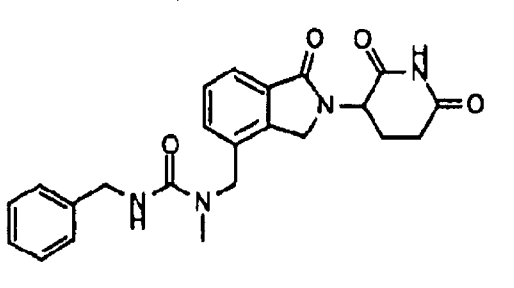


15 Se agregó 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2.4
 g, 15.5 mmoles) a una suspensión de clorhidrato de 3-(4-
 metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-
 2,6-diona (2.0 g, 6.2 mmoles) en CH_3CN seco (80 ml). Después
 de agitar durante 5 minutos, se agregaron 1-
 20 hidroxibenzotriazol (1.0 g, 7.4 mmoles) y N-BOC- β -alanina
 (1.3 g, 6.8 mmoles), seguido por clorhidrato de 1-(3-
 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1.8 g, 0.3 mmoles).
 La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante
 la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se
 25 disolvió en cloruro de metileno (80 ml), se lavó con H_2O

66

(2x40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (MgSO₄). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (CH₃OH: CH₂Cl₂ 3:97) para dar 2.2 g (76%) de producto: pf 222-224^oC; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.0 (s, 1H), 7.68-7.28 (m, 3H), 6.74 (t, J=5.3 Hz, 1H), 5.15-5.09 (dd, J=5.3 y 13.2 Hz, 1H), 4.69-4.28 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.64-2.36 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.37 (s, 9H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.82, 171.06, 170.96, 167.96, 155.45, 140.27, 133.00, 131.85, 130.18, 128.33, 121.73, 77.57, 51.59, 46.76, 46.29, 36.40, 35.05, 32.78, 31.16, 28.19, 22.51; Anal. Calc. para C₂₃H₃₀N₄O₆+0.8H₂O: C, 58.41; H, 6.73; N, 11.85. Encontrado: C, 58.12, H, 6.84; N, 11.66.

5.46 3-BENCIL-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-
15 OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA



20

A una suspensión de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.60 g, 1.86 mmoles) e isocianato de bencilo (0.28 ml, 2.23 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (80 ml), se agregó

167

diisopropiletilamina (0.45 ml g, 2.60 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extinguió con MeOH, y se agregó agua (40 ml) y HCl 1N (40 ml). La mezcla se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml) y se concentró en rota-vapor. El aceite resultante se purificó en columna de gel de sílice para dar

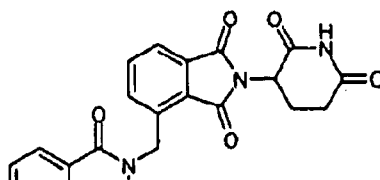
5 1-[2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-1-metil-3-naftalen-2-il-urea (0.49 g, 62%): pf 216-218 °C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150

10 mm, 5 micro, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.48 (99%); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1.96-2.00 (m, 1H), 2.21 -2.72 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.87-2.91 (m, 1H), 4.23-4.28 (m, 3H), 4.36 (d, J= 17.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 5.08-5.14 (dd, J= 5.1, 13.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J= 5.9 Hz, 1H),

15 7.17-7.32 (m, 5H), 7.39 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H). RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ: 22.50, 31.18, 34.11, 43.59, 46.14, 48.25, 51.50, 121.58, 126.36, 126.90, 128.04, 128.29, 129.86, 131.86, 134.18, 140.05, 141.08, 157.84, 168.01, 170.92, 172.82. Anal.

20 Calc. para C₂₃H₂₄N₄O₅: C, 65.70; H, 5.75; N, 13.32. Encontrado: C, 65.54; H, 5.67; N, 13.15.

5.47 N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-3-METOXI-N-METIL-BENZAMIDA



168

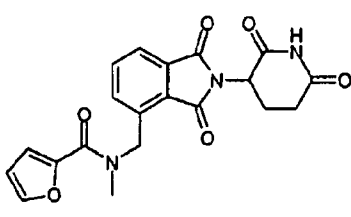
5

Se agregó trietilamina (0.5 g, 4.8 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) y cloruro de m-anisoilo (0.5 g, 2.7 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml) y se lavó con HCl 1N (30 ml), H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó (MgSO₄). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, EtOAc : CH₂Cl₂ 40:60) para dar 0.6 g (71%) de producto: pf 216-218°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 7.91-7.76 (m, 3H), 7.39 -7.28 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 3H), 5.12- 4.92 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.73, 169.77, 166.87, 159.03, 137.30, 135.17, 132.77, 131.86, 129.63, 127.77, 122.14, 119.01 , 118.18, 115.22, 112.39, 111.71, 55.23, 48.87, 46.00, 37.72, 30.90, 21.94; Anal. Calc. para C₂₃H₂₁N₃O₆: C, 63.44; H, 4.86; N, 9.65. Encontrado: C, 63.50; H, 4.99; N, 9.52.

169

5.48 [2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-METIL-AMIDA DE ÁCIDO FURAN-2-CARBOXÍLICO

5

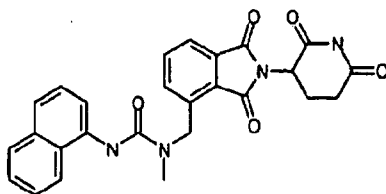


10 Se agregó trietilamina (0.5 g, 4.8 mmoles) a una
suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-
3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9
mmoles) y cloruro de 2-furoilo (0.4 g, 2.7 mmoles) en THF (30
ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
15 durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con
metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en
cloruro de metileno (70 ml) y se lavó con HCl 1N (30 ml), H₂O
(30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó (MgSO₄). El solvente se
removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂,
20 EtOAc: CH₂Cl₂ 40:60) para dar 0.6g (73%) de producto: pf 184-
186°C; RMN ¹H (DMSO-Cl₆) δ 11.15 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 3H),
7.65-7.61 (m, 1H), 7.14 (b, 1H), 6.64 (b, 1H), 5.20-5.23 (m,
3H), 3.36 (b, 3H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.1
1-2.05 (m, 1H); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 172.72, 169.79, 167.47,
25 166.88, 159.74, 146.10, 145.14, 137.41, 135.09, 132.40, 13.1

170

.85, 127.64, 122.1 1 , 1 16.31 , 1 11.44, 48.88, 30.90, 21.95; Anal. Calc. para $C_{20}H_{17}N_3O_6$: C, 60.76; H, 4.33; N, 10.63. Encontrado: C, 60.44; H, 4.24; N, 10.33.

5 5.49 1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-3-NAFTALEN-1-IL-UREA



10

Se agregó isocianato de 1-naftilo (0.4 g, 2.2 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoindol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) y trietilamina (0.3 g, 2.7 mmoles) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se agitó con HCl 1N (20 ml). El sólido se recuperó y enjuagó en acetona (15 ml) para dar 0.8 g de producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía preparatoria para dar 0.3 g (53%) de producto: pf 272- 274°C; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.93-7.48 (m, 10H), 5.14-5.09 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.07 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.75, 169.81 , 167.57, 167.00, 156.88, 139.02, 135.34, 134.99, 133.71, 132.39, 131.85, 129.57, 127.86,

15
20
25

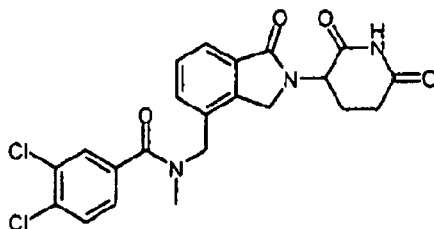
171

127.66, 125.73, 125.46, 125.04, 123.49, 123.27, 121.87, 48.86, 47.70, 34.00, 30.92, 21.99; Anal. Calc. para $C_{26}H_{22}N_4O + 0.15H_2O$: C, 66.00; H, 4.75; N, 11.84. Encontrado: C, 65.62; H, 4.50; N, 11.70.

5

5.50 3,4-DICLORO-N-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-N-METIL-BENZAMIDA

10



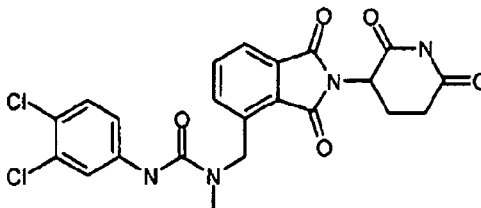
Se agregó trietilamina (0.5 g, 4.7 mmoles) a una
15 suspensión agitada de clorhidrato de 3-(4-metilaminometil-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (0.6 g, 1.9 mmoles) y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (0.6 g, 2.6 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción
20 se extinguió con metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (70 ml) y se lavó con HCl 1N (30 ml), H₂O (30 ml), y salmuera (30 ml) y se secó (MgSO₄). El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, CH₃OH: CH₂Cl₂ 5:95) para dar 0.7 g (70%)
25 de producto: pf 228-230°C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H),

142

7.81-7.42 (m, 6H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.76-4.22 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.83, 170.96, 167.95, 136.53, 132.28, 132.15, 131.98, 131.34, 130.75, 130.57, 129.08, 128.54, 127.26, 126.70, 122.03, 51.59, 47.05, 46.31, 37.18, 31.17, 22.55; Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$: C, 57.40; H, 4.16; N, 9.13; Cl, 15.40. Encontrado: C, 57.11, H, 4.13, N, 8.95, Cl, 15.45.

10 5.51 3-(3,4-DICLORO-FENIL)-1-[2-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-IL)-1,3-DIOXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-4-ILMETIL]-1-METIL-UREA

15



Se agregó diisopropiletilamina (0.4 g, 2.7 mmoles) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-metilaminometil-isoinol-1,3-diona (0.7 g, 1.9 mmoles) e isocianato de 3,4-diclorofenilo (0.4 g, 2.3 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura también durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se enjuagó en éter (15 ml) para dar 0.8 g (89%) de producto: pf 255-257 $^{\circ}\text{C}$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 11.16 (s,

1H), 8.81 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 3H), 7.63-7.60 (m, 1H),
7.54-7.46 (m, 2H), 5.21-5.14 (dd, J=5.2 y 12.4 Hz, 1H), 5.01
(s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.64-2.49 (m, 2H),
2.09-2.05 (m, 1H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 172.78, 169.84, 167.58,
5 166.96, 155.31, 140.71, 138.42, 135.07, 132.43, 131.83,
130.51, 130.11, 127.59, 123.13, 121.97, 120.70, 119.58,
48.87, 47.56, 35.19, 30.94, 21.99; Anal. Calc. para
 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$: C, 54.00; H, 3.71; N, 11.45; Cl, 14.49.
Encontrado: C, 53.84; H, 3.56; N, 11.27; Cl, 14.61.

10

5.82 ANÁLISIS

5.82.1 Análisis de Inhibición de $\text{TNF}\alpha$ en CMSP

Las células mononucleares de sangre periférica
(CMSP) de donadores normales se obtuvieron por centrifugación
15 de densidad de Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NH,
USA). Las células se cultivaron en RPMI 1640 (Life
Technologies, Gry Isly, NY, USA) suplementado con 10% de AB +
suero humano (Gemini Bio-products, Woodly, CA, USA), 2 mM L-
glutamina, 100 U/ml penicilina, y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ estreptomicina
20 (Life Technologies).

Las CMSP se sembraron en placas de cultivo de
tejidos Costar de fondo plano con 96 pozos (2×10^5 células)
(Corning, NY, USA) por triplicado. Las células se estimularon
con LPS (de *Salmonella abortus equi*, Sigma Cat. No. L-1887,
25 St. Louis, MO, USA) a una concentración final de 1 ng/ml en

174

ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos de la invención se disolvieron en DMSO (Sigma) y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo inmediatamente antes de usarse. La concentración final de DMSO en todos los análisis puede ser de aproximadamente 0.25%. Los compuestos se agregaron a las células 1 hora antes de la estimulación de LPS. Las células se incubaron luego durante 18-20 horas a 37°C en 5% de CO₂, y se recuperaron los sobrenadantes, se diluyeron con medio de cultivo y se analizaron para niveles de TNFα por ELISA (Endogen, Boston, MA, EUA). Se calculó la IC₅₀ usando regresión no lineal, respuesta de dosis sigmoideal, restringiendo la parte superior a 100% y parte inferior a 0%, permitiendo la inclinación variable (GraphPad Prism v3.02).

5.52.2 Producción de IL-2 MIP-3α por Células T

Se agotaron las CMSP de monolitos adherentes colocando las CMSP 1×10^8 en 10 ml de medio completo (RPMI 1640 suplementado con 10% suero de bovino fetal inactivado por calor, 2 mM L-glutamina, 100 U/ml penicilina, y 100 µg/ml estreptomicina) por 10 cm de placa de cultivo de tejido, en incubadora de 5% CO₂ a 37°C, durante 30-60 minutos. La placa se enjuagó con medio para remover todo PBMC no adherente. Las células T se purificaron por selección negativa usando la siguiente mezcla de anticuerpo (PharMingen) y Dynabead (Dyna) para cada CMSP no adherente 1×10^8 : 0.3 ml de perlas

175

anti-CD19, 0.23 ml de perlas anti-HLA clase II, y 56 µl de perlas anti-CD33, 15 µl anti-CD56, 0.23 ml anti-CD19, 0.23 ml de perlas anti-HLA clase II, y 56 µl de perlas anti-CD14. La mezcla de células y perlas/anticuerpo se rotaron de extremo a extremo durante 30-60 minutos a 4°C. Las células T purificadas se removieron de las perlas usando un imán Dynal. El rendimiento típico es de aproximadamente 50% células T, 87-95% CD3+ por citometría de flujo.

Las placas de fondo plano de 96 pozos de cultivo de tejidos se revistieron con anticuerpo anti-CD3 IKT3 a 5 µg/ml en PBS, 100 µl por pozo, se incubaron a 37°C durante 3-6 horas, luego se lavaron cuatro veces con medio completo 100 µl/pozo justo antes de que se agregaron las células T. Los compuestos se diluyeron a 20 veces del final en una placa de cultivo de tejido de fondo redondeo de 96 pozos. Las concentraciones finales son de aproximadamente 10 µM a alrededor de 0.00064 µM. Una reserva de 10 mM de compuestos de la invención se diluyó 1:50 en medio completo para la primera dilución de 20x de 200 µM en 2% DMSO y se diluyó en serie a 1:5 en 2% DMSO. Se agregó el compuesto en 10 µl por 200 µl de cultivo para dar una concentración final de DMSI de 0.1%. Los cultivos se incubaron a 37°C, 5% CO₂ durante 2-3 días, y los sobrenadantes se analizaron para IL-2 y MIP-3α por ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3α se normalizaron a la cantidad producida en presencia de una

178

cantidad de un compuesto de la invención y se calculó la IC₅₀ usando regresión no lineal, respuesta de dosis sigmoideal, restringiendo la parte superior a 100% y parte inferior a 0%, permitiendo la inclinación variable (GraphPad Prism v3.02).

5

5.82.3 Análisis de Proliferación Celular

Las líneas celulares Namalwa, MUTX-5, y UT-7 se obtuvieron de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmG (Braunschweig, Alemania). La línea celular KG-1 se obtuvo de American Type Culture Collection (Manassas, VA, (USA)). La proliferación celular es indicada por la incorporación de ³H-timidina se midió en todas las líneas celulares de la siguiente manera.

Las células se sembraron en placas en placas de 96 pozos a 6000 células por pozo en medio. Las células se trataron previamente con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001 y 0 µM en una concentración final de aproximadamente 0.25% DMSO por triplicado a 37°C en una incubadora humidificada a 5% CO₂ durante 72 horas. Un Microcurie de ³H-timidina (Amersham) se agregó a cada pozo y se incubaron las células de nuevo a 37°C en una incubadora humidificada a 5% CO₂ durante 6 horas. Las células se recuperaron en placas de filtro UniFilter GF/C (Perkin Elmer) usando un recopilador de células (Tomtec) y se dejó secar a las placas durante la noche. Se agregó Microscint 20

177

(Packard) (25 μ l/pozo), y las placas se analizaron en TopCount NXT (Packard). Cada pozo se contó durante un minuto. El porcentaje de inhibición de proliferación celular se calculó promediando todos los triplicados y normalizando al control de DMSO (0% inhibición). Cada compuesto se probó en cada línea celular en tres experimentos separados. Se calcularon IC₅₀ finales usando regresión no lineal, respuesta de dosis sigmoidal, restringiendo la parte superior a 100% y parte inferior a 0%, permitiendo la inclinación variable (GraphPad Prism v3.02).

5.82.4 Inmunoprecipitación e Inmunoanálisis

Se trataron células de Namalwa con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención durante 1 hora, luego se estimularon con 10 U/ml de EPO (R&D Systems) durante 30 minutos. Los lisatos celulares se prepararon y se inmunoprecipitaron con receptor Epo Ab o se separaron inmediatamente por SDS-PAGE. Se probaron los inmunoanálisis con Akt, phospho-Akt (Ser⁴⁷³ o Thr³⁰⁸), phospho-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, actina e IRF-1 Abs y se analizaron en un Reproductor de Imágenes Store 860 usando software ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.82.5 Análisis del Ciclo Celular

Se trataron células con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención durante la noche. Se realizó

178

tinción de yoduro de propidio para ciclo celular usando CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Después de la tinción, se analizaron las células por un citómetro de flujo FACSCalibur usando software
5 ModFit LT (Becton Dickinson).

5.82.6 Análisis de Apoptosis

Se trataron células con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención en varios puntos de tiempo, luego
10 se lavaron con solución reguladora de lavado anexina-V (BD Biosciences). Las células se incubaron con anexina-V uniendo la proteína y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Se analizaron las muestras usando citometría de flujo.

15

5.82.7 Análisis de Luciferasa

Se transfectaron células de Namalwa con 4 µg de AP1-luciferasa (Stratagene) por 1×10^6 células y 3µl de reactivo Lipofectamine 200 (Invitrogen) de acuerdo con las
20 instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección, se trataron las células con DMSO o una cantidad de un compuesto de la invención. La actividad de luciferasa se analizó usando solución reguladora de lisis de luciferasa y sustito (Promega) y se midió usando luminómetro (Turner
25 Designs).

179

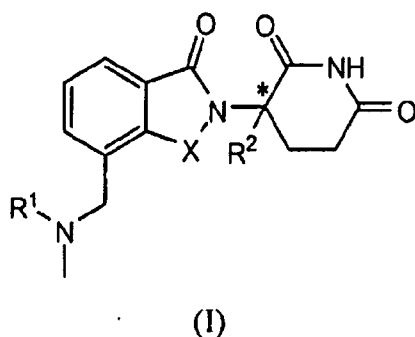
Se pretende que las modalidades de la invención descritas antes únicamente sean ilustrativas y los expertos en la materia reconocerán o podrán acertar usando no más de la experimentación de rutina, numerosos compuestos, materiales y procedimientos equivalentes a los específicos. Todos los equivalentes se consideran dentro del alcance de la invención y se abarcan por las reivindicaciones anexas.

Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones a las que se hace referencia en la presente se incorporan aquí en su totalidad. Las citas o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no admiten que dicha referencia está habilitada como la técnica anterior a esta invención. El alcance completo de la invención se entiende mejor con referencia a las reivindicaciones anexas.

180

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I):



10 y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

* denota centro quiral;

X es CH₂ o C=O;

15 R¹ es H, alquilo de (C₁-C₈), cicloalquilo de (C₃-C₇), alquenoilo de (C₂-C₈), alquinilo de (C₂-C₈), bencilo, arilo, alquil de (C₀-C₄) -heterocicloalquilo de (C₁-C₆), alquilo de (C₀-C₄)-heteroarilo de (C₂-C₉), C(O)R³, C(S)R³, C(O)OR⁴, (alquilo de C₁-C₈)-N(R⁶)₂, alquilo de (C₁-C₈) -OR⁵, alquilo de
20 (C₁-C₈)-C(O)OR⁵, C(O)NHR³, C(S)NHR³, C(O)NR³R^{3'}, C(S)NR³R³ o alquilo de (C₁-C₈)-O(CO)R⁵;

R² es H, CH₃, o alquilo de (C₂-C₈);

R³ y R^{3'} son independientemente

alquilo de (C₁-C₈);

25 cicloalquilo de (C₃-C₇);

181

alquenilo de (C₂-C₈);

alquinilo de (C₂-C₈);

bencilo; alquilo de (C₀-C₄)- arilo de (C₅-C₁₀),
opcionalmente sustituido con uno o más de:

5 alquilo de (C₁-C₆), dicho alquilo opcionalmente
sustituido con uno o más de halógeno,

 alcoxi de (C₁-C₆), dicho alquilo opcionalmente
sustituido con uno o más de halógeno, SCY₃, en donde Y es
hidrógeno o halógeno, NZ₂, en donde Z es hidrógeno o alquilo

10 de (C₁-C₆)

 alquilenodioxo de (C₁-C₆), o
 halógeno;

 alquilo de (C₀-C₄)-heterocicloalquilo de (C₁-C₆);

 alquilo de (C₀-C₄)-heteroarilo de (C₂-C₉);

15 alquilo de (C₀-C₈)-N(R⁶)₂;

 alquilo de (C₁-C₈)-OR⁵;

 alquilo de (C₁-C₈)-C(O)OR⁵;

 alquilo de (C₁-C₈)-O(CO)R⁵; o

 C(O)OR⁵;

20 R⁴ es alquilo de (C₁-C₈), alquenilo de (C₂-C₈),
alquinilo de (C₂-C₈), alquilo de (C₁-C₄)-OR⁵, bencilo, arilo,
alquilo de (C₀-C₄)-heterocicloalquilo de (C₁-C₆), o alquilo de
(C₀-C₄)-heteroarilo de (C₂-C₉);

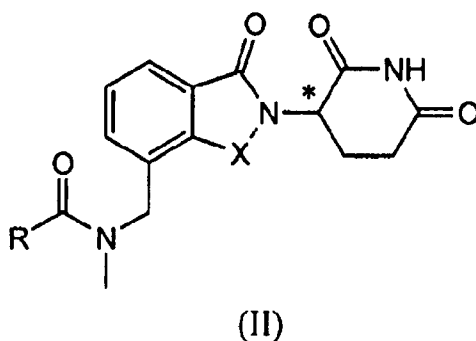
182

R^5 es alquilo de (C_1-C_8) , alquenilo de (C_2-C_8) , alquinilo de (C_2-C_8) , bencilo, arilo de (C_5-C_{10}) , o heteroarilo de (C_2-C_9) ;

5 cada vez que R^6 es independientemente H, alquilo de (C_1-C_8) , alquenilo de (C_2-C_8) , alquinilo de (C_2-C_8) , bencilo, arilo de (C_5-C_{10}) , heteroarilo de (C_2-C_9) , o alquilo de (C_0-C_8) $-C(O)O-R^5$, o dos grupos R^6 pueden unirse para formar un grupo heterocicloalquilo.

10 2.- El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura de la fórmula (II):

15



20 y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

* denota centro quiral;

X es CH_2 o $C=O$;

25 R es alquilo de (C_1-C_6) ; alcoxi de (C_1-C_6) ; amino; alquil-amino de (C_1-C_6) ; dialquilamino; en donde cada uno de los grupos alquilo es independientemente alquilo de (C_1-C_6) ;

alquilo de (C₀-C₄)-arilo de (C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de (C₁-C₆), alcoxi de (C₁-C₆) o halógeno; heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de (C₁-C₆); -NHR'; o

5 alquilo de (C₀-C₈)-N(R'')₂;

R' es: alquilo de (C₁-C₆);

alquilo de (C₀-C₄)-arilo de (C₆-C₁₀), opcionalmente sustituido con uno o más de

alquilo de (C₁-C₆), dicho alquilo opcionalmente

10 sustituido con uno o más de halógeno,

alcoxi de (C₁-C₆), dicho alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno,

alquilenodioxo de (C₁-C₆), o

halógeno; o

15 heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de (C₁-C₆); y cada ocurrencia de R'' es independientemente H, alquilo de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈), alqueno de (C₂-C₈), bencilo, arilo de (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alquilo de (C₀-C₈)-

20 C(O)O-alquilo de (C₁-C₈).

3.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde X es X=O.

4.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde R es metilo o etilo.

1784

5.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde R es NHR' , y en donde R' es arilo de $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$, opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ o alcoxi de $(\text{C}_1\text{-C}_6)$.

5 6.- El compuesto de la reivindicación 5, en donde el alquilo o alcoxi es sustituido con uno o más de halógeno.

7.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde R es un heteroarilo de 5 a 10 miembros.

10 8.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde X es CH_2 .

9.- El compuesto de la reivindicación 8, en donde R es metilo o etilo.

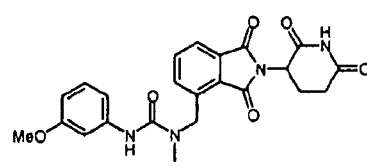
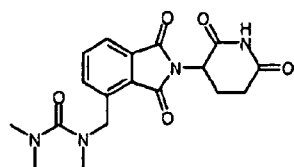
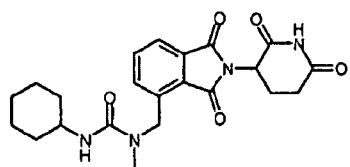
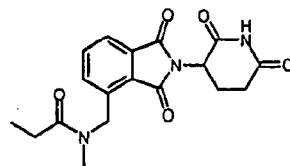
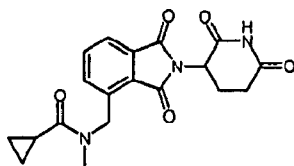
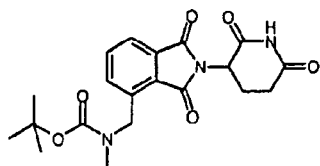
15 10.- El compuesto de la reivindicación 2 ó 7, en donde R' es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más metilo, metoxi, trifluorometilo o cloruro.

12.- El compuesto de la reivindicación 2, o una sal, solvato, o estereoisómero del mismo, en donde el compuesto es:

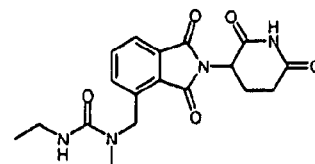
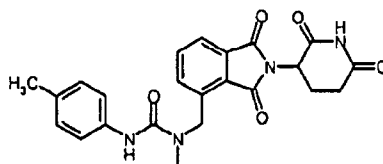
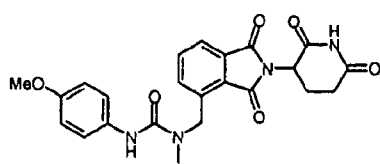
20

25

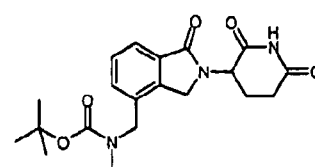
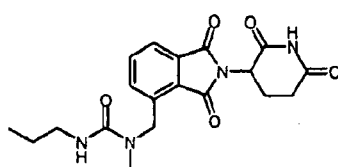
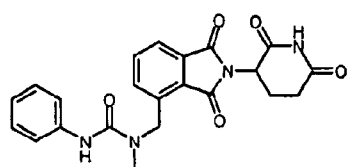
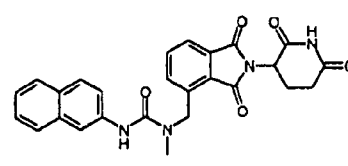
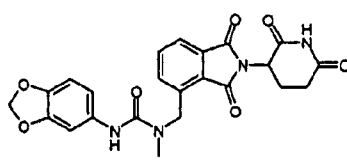
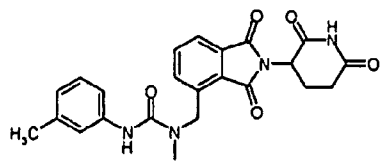
5



10

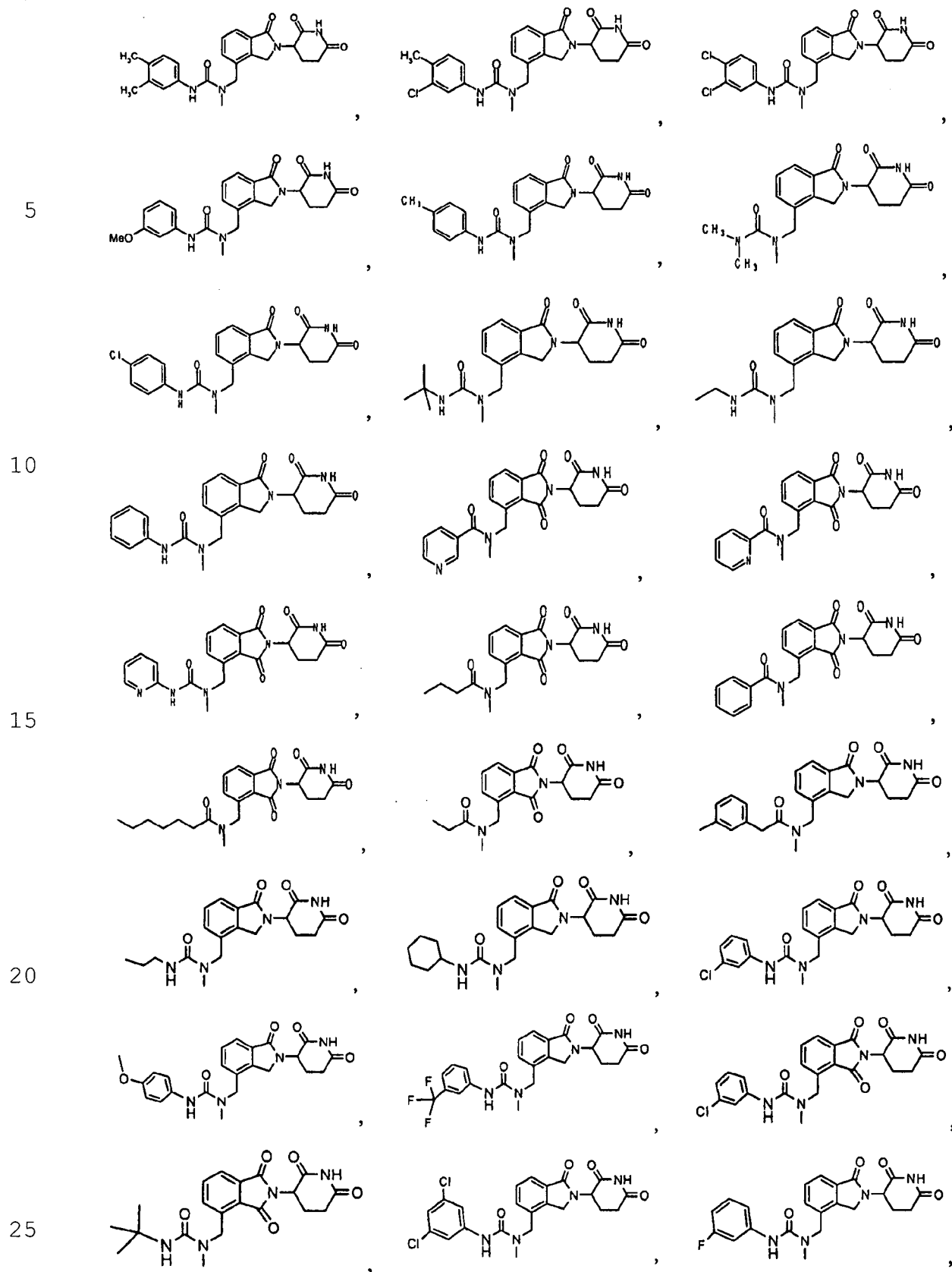


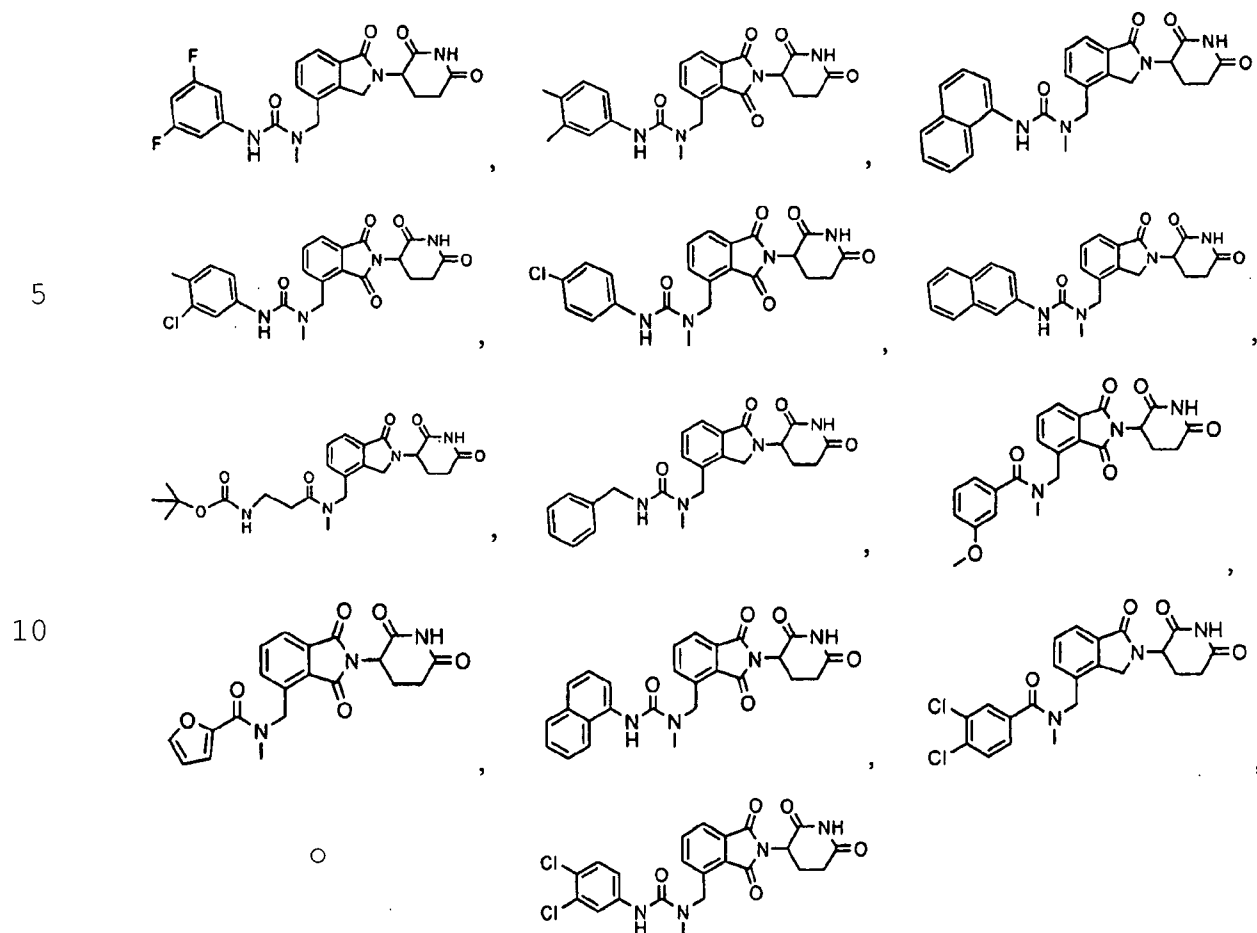
15



20

25





13.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1.

14.- Un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento, manejo o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar,

un trastorno relacinado con asbesto, una enfermedad parásita, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno de CNS, daño al CNS, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacinado, hemoglobinopatía o un
5 trastorno relacionado o un trastorno relacionado con TNF α .

15.- El método de la reivindicación 14, en donde la enfermedad es cáncer.

16.- El método de la reivindicación 15, en donde el cáncer es cáncer hematológico o sólido.

10 17.- El método de la reivindicación 14, que además comprende la adminsitración de uno o más agentes activos adicionales.

18.- El método de la reivindicación 14, en donde el compuesto o una sal, solvato, o estereoisómero del mismo,
15 farmacéuticamente aceptable, se administra oral o parenteralmente.

19.- Una forma de dosis unitaria sola comprendiendo un compuesto de la reivindicación 1.

20 20.- La forma de dosis unitaria sola de la reivindicación 19, que es adecuada para administración oral o parenteral.

21.- La forma de dosis unitaria sola de la reivindicación 20, que es adecuada para admnsitración oral.

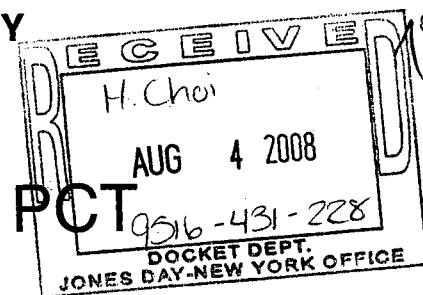
25 22.- La forma de dosis unitaria sola de la reivindicación 21, que es una tableta o una cápsula.

RESUMEN

Esta invención se refiere a compuestos de N-metilaminometil-isoindolina, y sales, solventes, 5 estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se describen métodos de uso, y composiciones farmacéuticas de estos compuestos.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



To:

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)

31.07.2008

Applicant's or agent's file reference
9516-431-228 ✓

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/020201 ✓

International filing date (day/month/year)
14.09.2007

Priority date (day/month/year)
15.09.2006

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 23359-0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 23359-4465

Authorized Officer

Bonomelli, Federico

Tel. +49 89 2399-8459



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

191

Applicant's or agent's file reference 9516-431-228	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416																									
International application No. PCT/US2007/020201	International filing date (day/month/year) 14.09.2007	Priority date (day/month/year) 15.09.2006																								
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/4035																										
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 <u>6</u> 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: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 15%;">Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>			☒	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
☒	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 2008-03-25	Date of completion of this report 31.07.2008																									
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 Gavriliu, Daniela Telephone No. +49 89 2399-0																									



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **192**
PCT/US2007/020201

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

1-74 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 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):*

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. 193
PCT/US2007/020201

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. 14-18(with respect to industrial applicability)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ 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. 14-18
- ☐ 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. **194**
PCT/US2007/020201

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	<u>1-22</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-22</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13, 19-22</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item III

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

Claims 14-18 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv)PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claims(article 34(4)(a)(i)PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/059106 A (CELGENE CORP [US]; ROBARGE MICHAEL J [US]; CHEN ROGER SHEN-CHU [US]; M) 1 August 2002 (2002-08-01)
- D2: US 2005/143344 A1 (ZELDIS JEROME B [US] ET AL) 30 June 2005 (2005-06-30)
- D3: BOGER D L ET AL: "TWO COMPARISONS OF THE PERFORMANCE OF POSITIONAL SCANNING AND DELETION SYNTHESIS FOR THE IDENTIFICATION OF ACTIVE CONSTITUENTS IN MIXTURE COMBINATORIAL LIBRARIES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 65, no. 5, 2000, pages 1467-1474, XP000915282 ISSN: 0022-3263

2. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

The present compounds of formula (I) are novel over the D1-D2 compounds on the account of the methyl substituent from the 4-aminomethylene moiety of the isoindole ring and over D3 compounds on the account of the specific combination of the substituents from positions 1 and 4 on the isoindole ring (e.g. the N-methylaminomethyl substituent is 4 position in the present case, instead of 5 position as in D3 case). Consequently, the present claimed subject-matter seems to fulfill the requirements of Article 33(1) and (2) PCT.

3. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

For the purpose of assessing the inventive step during the International Preliminary Examination it is assumed that the claimed compounds do indeed possess the alleged activity.

The application is concerned with anti-cancer compounds that are N-methylaminomethyl-isoindole derivatives. D1-D3 disclose isoindoles as anti-cancer compounds.

In view of the prior art, the technical problem underlying the application is seen in the provision of further isoindoles as anti-cancer compounds.

D1, which is considered to represent the closest prior art, discloses isoindoles having the same pharmacological uses as in the present case. The general structures claimed by claims 10 and 14 of D1 differ from the general structure claimed by the present claim 1 only through the replacement of the hydrogen atom (from the 4-amino moiety) with a N-methyl moiety. Accordingly, the skilled person faced with the problem of finding further anti-cancer compounds would have arrived at the claimed compounds, since their pharmacological activity could have been expected in the light of the prior art having regard to the minimal structural difference between the claimed derivatives and those of D1.

The subject-matter of Claims 1-22 lacks therefore an inventive step.

4. Industrial applicability (Article 33(4)PCT).

For the assessment of the present claims 14-18 on the question whether they are industrial 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 also allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

197

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De:

AUTORIDAD EXAMINADORA INTERNACIONAL PRELIMINAR

Para:

JONES DAY

222 EAST 41ST STREET

NEW YORK, NY 10017

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

PCT

NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DE UN INFORME PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II de la Norma 71.1 del PCT)

Fecha de puesta al correo: 31 de julio de 2008

Referencia del expediente del solicitante o agente: 9516-431-228

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional No.: PCT/US2007/020201

Fecha de presentación internacional: 14 de septiembre de 2007

Fecha de asignación de prioridad: 15 de septiembre de 2006

Solicitante: CELGENE CORPORATION

1. Por medio de la presente se informa al solicitante que esta Autoridad examinadora internacional le está transmitiendo el informe preliminar internacional sobre la patentabilidad y sus anexos, si los hay, estipulados en la solicitud internacional.
2. Una copia del informe y sus anexos, si los hay, le está siendo transmitida al International Bureau para ser comunicada a todas las Oficinas elegidas.
3. Cuando sea exigido por cualquiera de las Oficinas elegidas, el International Bureau preparará una traducción inglesa del informe (pero no de sus anexos) y transmitirá dicha traducción a esas oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante tiene que entrar en la fase nacional ante cada Oficina elegida mediante la realización de ciertas acciones (presentación de traducciones y pago de derechos nacionales) dentro de los 30 meses siguientes a la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Artículo 39(1) (véase también el recordatorio enviado por el International Bureau con el Formulario PCT/IB/301).

Cuando sea preciso presentar una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, dicho documento debe contener la traducción de los anexos del informe preliminar internacional de patentabilidad. Recae sobre el solicitante la responsabilidad de preparar y presentar dicha traducción directamente a cada Oficina elegida pertinente.

198

Si se desea conocer más detalles sobre las fechas límite aplicables y los requisitos de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante del PCT.

El solicitante debe tener en cuenta que el Artículo 33(5), el cual establece los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) simplemente sirve para los propósitos del examen preliminar internacional y que “cualquier Estado Contratante puede aplicar criterios diferentes o adicionales con miras a decidir si, en dicho Estado, la invención reivindicada es patentable o no” (véase también el Artículo 27(5)). Dichos criterios adicionales pueden guardar relación, por ejemplo, con exenciones de patentabilidad, requisitos para permitir la revelación, claridad y respaldo de las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional:

Oficina Europea de Patentes

D-80298 Munich

Tel.: +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d

Fax: +49 89 2399 – 4465

Funcionario autorizado

Bonomelli, Federico

Tel.: +49 89 2399 – 8459

149

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT**

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
Artículo 36 y Norma 70 del PCT)**

Referencia del expediente del solicitante o agente: 9516-431-228

PARA ACCIONES ADICIONALES Véase el Formulario PCT/IPEA/416

Solicitud internacional No. PCT/US2007/020201

Fecha de presentación internacional: 14 de septiembre de 2007

Fecha de prioridad: 15 de septiembre 2006

Clasificación internacional de patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

INV. A61K31/4035

Solicitante:

CELGENE CORPORATION

1. El presente es el informe de examen preliminar internacional realizado por esta Autoridad examinadora preliminar internacional conforme al artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.
2. El presente INFORME consta de un total de 5 folios, incluida esta carátula.
3. El informe también se acompaña de ANEXOS, que comprenden:
 - a. ☐ (*Enviado al solicitante y al International Bureau*) un total de ____ folios, a saber:
 - ☐ folios de la descripción, reivindicaciones o ilustraciones que han sido modificados y que forman la base del presente informe, o folios que contienen rectificaciones autorizadas por la Autoridad (véanse la Norma 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ folios que reemplazan a folios anteriores, pero los cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional tal como fue presentada, como queda indicado en el numeral 4 de la Casilla No. I y la Casilla Complementaria.
 - b. ☐ (*enviado únicamente al International Bureau*) un total de (indicar el tipo y el número de portadores electrónicos) ____, que contienen un listado de secuencias o tablas relacionadas con el mismo, en forma de sólo lectura para el computador, según está indicado, en la Casilla Complementaria relacionada con listados de secuencias (véase la Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)
4. El presente informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes artículos:
☒ Casilla No. I Base del informe

- 200
- | | |
|---|---|
| ☐ Casilla No. II | Prioridad |
| ☒ Casilla No. III | No establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial |
| ☐ Casilla No. IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ Casilla No. V | Declaración razonada conforme al Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración |
| ☐ Casilla No. VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ Casilla No. VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| ☐ Casilla No. VIII | Ciertas observaciones a la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la demanda: 25 de marzo de 2008

Fecha de finalización de este informe: 31 de julio de 2008

Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional:

Oficina Europea de Patentes

D-80298 Munich

Tel.: +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d

Fax: +49 89 2399 – 4465

Funcionario autorizado

Gavriliu, Daniela

Tel.: +49 89 2399 – 0

21

1. Con respecto al **idioma**, el presente informe se basa en:

2. En cuanto hace a los **elementos*** de la solicitud internacional, el presente informe se basa en *(en este informe se hace referencia a los folios de reemplazo que han sido presentados a la Oficina receptora en respuesta a una invitación conforme al Artículo 14 como “tal como fueron presentados originalmente” y no se anexan al presente informe)*:

- ☒ La descripción: páginas

1-74 tal como fueron presentadas originalmente

- ☒ Las reivindicaciones, números

1-22 tal como fueron presentadas originalmente

- ☐ un listado de secuencias o tablas relacionadas –véase la Casilla Complementaria relacionada con los listados de secuencias.

3. ☐ Las modificaciones han dado lugar a la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas,
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ las ilustraciones, folios / figuras
- ☐ el listado de secuencias (especifique):
- ☐ alguna tabla relacionada con el listado de secuencias (especifique):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones anexas a él y enumeradas a continuación no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación tal como fue presentada, según queda indicado en la Casilla Complementaria (Norma 70.2(c)).

702

- ☐ la descripción, páginas:
 - ☐ las reivindicaciones, páginas:
 - ☐ las ilustraciones, folios / figuras:
 - ☐ el listado de secuencias (especifique):
 - ☐ alguna tabla relacionada con el listado de secuencias (especifique):
5. ☐ Esta opinión ha sido establecida teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada o notificada a esta Autoridad conforme a la Regla 91 (Regla 70.2 (e)).

207

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
Solicitud internacional No.: PCT/US2007/020201

Casilla No. III No establecimiento de opinión en cuanto hace a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado con respecto a:

☐ Toda la solicitud internacional

☒ Las reivindicaciones Nos. 14, 18 con respecto a la aplicabilidad industrial

Porque:

- ☐ La mencionada solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos., se relacionan con el siguiente objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):
- ☐ La descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indique abajo los elementos particulares*) y las reivindicaciones mencionadas Nos. son tan poco claras que no es posible formarse una opinión significativa.
- ☐ Las reivindicaciones o las reivindicaciones mencionadas Nos., están tan mal respaldadas por la descripción no es posible formarse una opinión significativa.
- ☒ No se ha establecido un informe de búsqueda internacional para las mencionadas reivindicaciones Nos. 14, 18
- ☐ No es posible formarse una opinión significativa sin el listado de secuencias; el solicitante, dentro del plazo prescrito, no hizo lo siguiente:
- ☐ presentó un listado de secuencia en papel ceñido a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar en una forma y manera aceptables para ella.
 - ☐ presentó un listado de secuencia en el formato electrónico ceñido a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar en una forma y manera aceptables para ella.
 - ☐ pagó la tarifa de presentación extemporánea para la presentación del listado de secuencias en respuesta a una invitación conforme al Reglamento 13ter.1(a) o (b) o 13ter.2.
- ☐ No es posible formarse una opinión sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del plazo límite establecido, no presentó dichas tablas en el formato electrónico ceñido los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar en una forma y manera aceptables para ella.

204

- ☐ Las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos o aminoácidos, si sólo en formato electrónico, no cumplieron los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Véanse más detalles en la hoja separada.

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
Solicitud internacional No.: PCT/US2007/020201

Casilla No. V. Declaración razonada conforme al Artículo 35(2), en lo que respecta a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones 1-22
	No	Reivindicaciones
Nivel inventivo (NI)	Sí	Reivindicaciones
	No	Reivindicaciones 1, 22
Aplicabilidad industrial (AI)	Sí	Reivindicaciones <u>1-13 19-22</u>
	No	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Norma 70.7)

Véase el folio separado

206

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
Solicitud internacional No.: PCT/US2007/020201
FOLIO SEPARADO

Ref.: Casilla III

No establecimiento de opinión en cuanto hace a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 14-18 se relacionan con un objeto que la Autoridad considera que está cubierto por lo previsto en la Regla 67-1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Ref.: Casilla No. V.

Declaración razonada conforme al Artículo 35(2), en lo que respecta a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 02/059106 A (CELGENE CORP [US]; ROBARGE MICHAEL J [US]; CHEN ROGER SHEN-CHU [US]; M) 1 de agosto de 2002 (2002-08-01)
- D2: US 2005/143344 A1 (ZELDIS JEROME B [US] ET AL) 30 de junio de 2005 (2005-06-30)
- D3: BOGER DL ET AL: "TWO COMPARISONS OF THE PERFORMANCE OF POSITIONAL SCANNING AND DELETION SYNTHESIS FOR THE IDENTIFICATION OF ACTIVE CONSTITUENTS IN MIXTURE COMBINATORIAL LIBRARIES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAL CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 65 No. 5, 2000, páginas 1467-1474, XO000915282 ISSN 0022-3263

2. Novedad (Artículo 33(1) y (2) del PCT)

Los presentes compuestos de fórmula (I) son novedosos con respecto a los compuestos de D1-D2 con base en la forma de metilo sustituyente de la molécula de 4-aminometileno del anillo isoindólico y con respecto a los compuestos de D3 en razón de la combinación específica de los sustituyentes de las posiciones 1 y 4 en el anillo isoindólico (p.ej., el sustituyente N-metilaminometilo está en posición 4 en el presente caso, en vez de en posición 5 como sucede en el caso de D3). En consecuencia, el presente objeto reivindicado parece cumplir los requisitos del Artículo 33(1) y (2) del PCT.

3. Nivel inventivo (Artículo 33(1) y (3) del PCT)

Con el objeto de valorar el nivel inventivo durante el examen preliminar internacional se supone que los compuestos reivindicados en realidad poseen la actividad que se les asigna.

La solicitud tiene que ver con compuestos contra el cáncer que son derivados N-metilaminometil-isoindólicos. D1-D3 revelan isoindoles como compuestos contra el cáncer.

En vista del estado de la técnica, el problema técnico que subyace a la solicitud se ve en la provisión de más isoindoles como compuestos contra el cáncer.

D1, que se considera que representa el estado de la técnica más próximo, revela isoindoles que tienen los mismos usos farmacológicos del presente caso. Las estructuras generales a que se refieren las reivindicaciones 10 y 14 de D1 difieren de la estructura general a que se refiere la reivindicación 1 de la presente solicitud sólo en la sustitución del átomo de hidrógeno (del radical 4-amino) por un radical N-metilo. Según esto, la persona versada en la técnica enfrentada al problema de encontrar más compuestos contra el cáncer habría llegado a los compuestos reivindicados, dado que su actividad farmacológica sería de esperar a la luz del estado de la técnica teniendo en cuenta la mínima diferencia estructural entre los derivados reivindicados y los de D1. El objeto de las reivindicaciones 1-22 carece por tanto de nivel inventivo.

4. Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) del PCT)

Para la valoración de las presentes reivindicaciones 14-18 sobre la cuestión de si son susceptibles de aplicación industrial, no existe un criterio unificado en los estados signatarios del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como susceptible de aplicación industrial al objeto de reivindicaciones de uso de un compuesto para tratamiento médico, pero podría también admitir, no obstante, reivindicaciones de un compuesto conocido para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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 []

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-034806- -00000-0000

Fecha: 2009-04-03 15:29:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN
Apoderado(a) y/o Representante de
CELGENE CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	9 34806
	Solicitud internacional	PCT/US2007/020201
	Fecha inicio fase nacional	15/04/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430 .
	Oficio No.	No 4 6 3 5

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **24 ABR. 2009**
adpall

204

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN
Apoderado(a) y/o Representante de
CELGENE CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	9 34806
	Solicitud internacional	PCT/US2007/020201
	Fecha inicio fase nacional	15/04/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 4 6 3 6

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha **24 ABR. 2009**
adpall