

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-106869

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO DERIVADOS Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ISOINDOLINA 4'-O SUSTITUIDA
Y METODOS PARA UTILIZAR LA MISMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 403/04

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. 09-106869-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 10:59:12

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 179

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE

Nombre: **CELGENE CORPORATION**

Dirección: **86 Morris Avenue**

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

Lugar de Constitución: **E.U.A.**

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

☐ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Cúal

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **GERMAN CASTILLO GRAU**

Dirección: **Carrera 13 No. 37 - 43 Piso 12**

Teléfono: **285 7460** Fax: **285 9267**

E-mail: **info@castillograu.com**

IDENTIFICACIÓN

☒ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Cúal

Número **17.017.871**

TP **2.978**

de Bogotá

del C.S.J

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: **Alexander L. Ruchelman; George W. Muller; Hon-Wan Man**

Dirección: **15 Cutter Court; 250 Windmill Court; 27 Grant Way**

Nacionalidad o Domicilio: **Cream Ridge; Bridgewater; Princeton - Estado de New Jersey, E.U.A.**

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/003602**

Fecha **Marzo 19, 2008**

Solicitud Internacional No. **WO 2008/115516 A8**

Fecha **Septiembre 25, 2008**

6

Título (54)

**DERIVADOS Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ISOINDOLINA 4'-O
SUSTITUIDA Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LA MISMA**

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 403/04

8

Prioridad

☒ SI ☐ NO

(33) País de Origen

E.U.A.

(32) Fecha

Marzo 20, 2007

(31) Número de Solicitud

60/919,323

9

Comprobante de pago No.

73 269

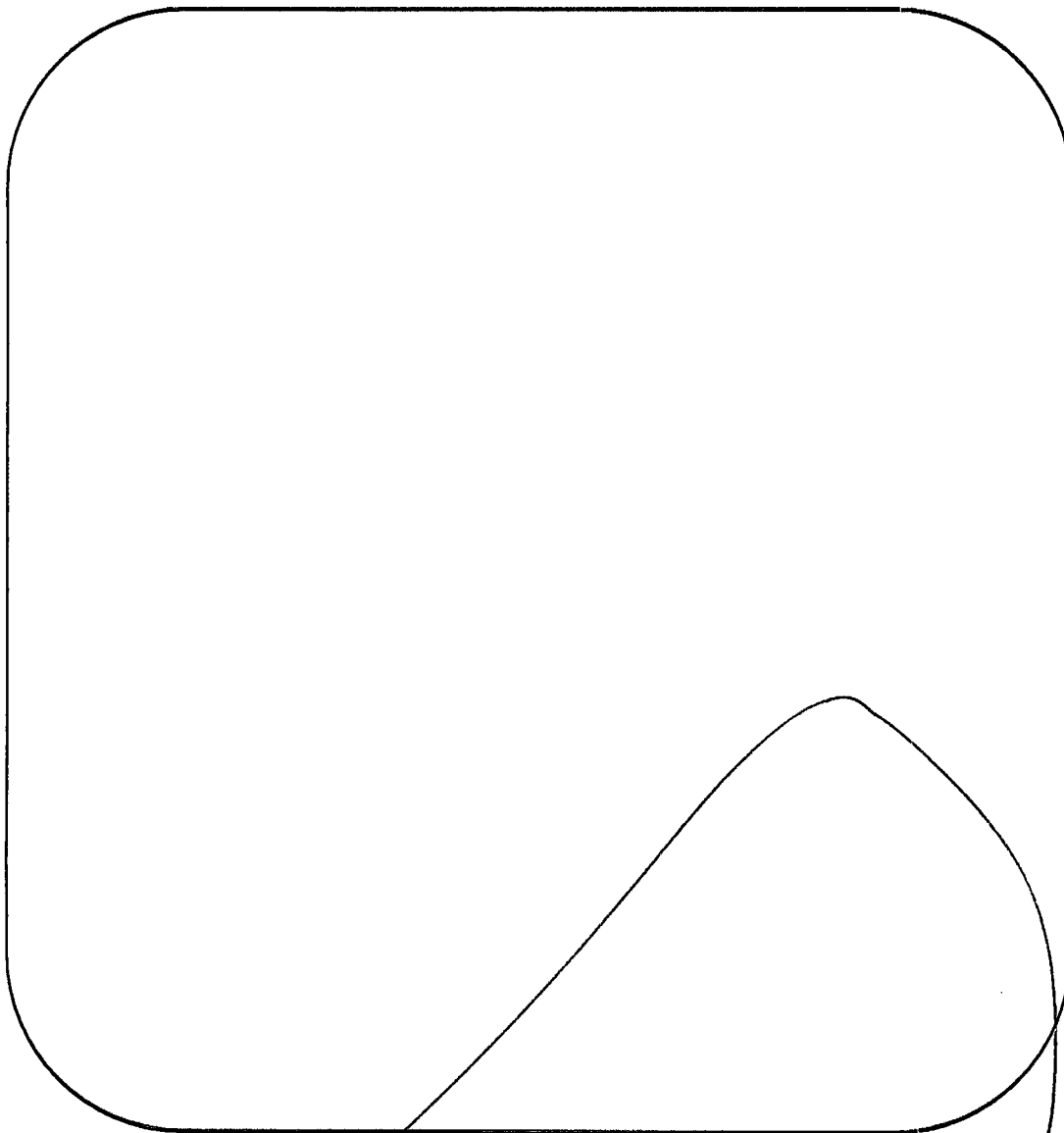
Fecha

2

10 Anexos

- ☒ 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**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional 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 del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA: [Handwritten Signature]

C.C. 17.017.671 de Bogotá T.P. 2.976 del C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 73,269
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-106869- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 10:59:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAD Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53825726	29/09/2009	13,525,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SUN: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

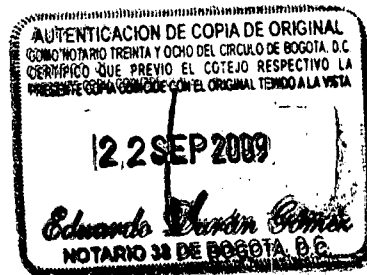
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN MANSON
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN MANSON, NOTARY

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



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.



Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTÁ, 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

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 "(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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

Dado y firmado en (4) Summit,
Estado New Jersey E.U.A.

(5) Robert J. Hugin - President And COO

Corporate Seal to be affixed

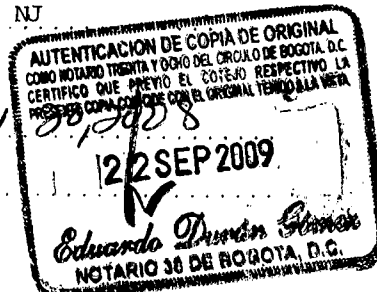
(1) CELGENE CORPORATION

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

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



La declaración Notarial a la vuelta.

Notarial acknowledgement on other side.

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los . 20 . días del mes. Mayo . . . de 19.2008
comparecí . . . 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 . 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 ex-
pressed.

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

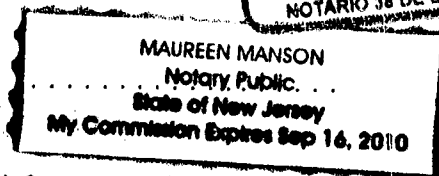
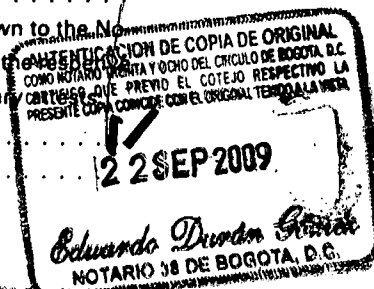
Robert J. Hugin
is authentic; that the signer at present fills the
post of
President and COO
of
CELGENE CORPORATION

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
documents to which he, the Notary

Granted and signed in
Summit, NJ

Notary Public.



(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

X

DERIVADOS Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ISOINDOLINA 4'-O-
SUSTITUIDA Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LA MISMA

Esta solicitud reclama la prioridad para la
5 Solicitud Provisional Norteamericana No. 60/919,323,
presentada el 20 de marzo de 2007, intitulada "Derivados Y
Composiciones que Comprenden Isoindolina 4'-O-Sustituida y
Métodos para Utilizar la Misma", para Ruchelman et al., la
totalidad de la cual se incorpora en la presente para
10 referencia.

1. CAMPO

Se proporcionan en la presente derivados de
isoindolina 4'-O-sustituida. Se describen también
15 composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y
métodos para tratar, prevenir y manejar varios trastornos
utilizando los compuestos y composiciones.

2. ANTECEDENTES

20 **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 determinado, invasión de tejidos adyacentes por
estas células anormales o propagación linfática o en sangre
25 de células malignas a los nódulos linfáticos regionales y a

4

sitios distantes (metástasis). Datos clínicos y estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso de etapas múltiples que comienza con cambios pre-neoplásicos menores, los cuales pueden bajo ciertas condiciones progresar a neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar de forma clonal y desarrollar una capacidad cada vez mayor para invasión, crecimiento, metástasis y heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en las cuales las células neoplásicas evaden la supervisión inmune del huésped. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3ª. Edición, Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Existe una enorme variedad de cánceres los cuales se describen en detalle en la literatura médica. Ejemplos incluyen cáncer de pulmón, de colon, de recto, de próstata, de mama, de cerebro y de intestino. La incidencia del cáncer sigue aumentando al momento en que la población general envejece, desarrollándose nuevos cánceres y al incrementarse las poblaciones susceptibles (por ejemplo, gente infectada con SIDA o expuestos excesivamente a la luz solar). Sin embargo, se limitan opciones para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, en el caso de cánceres en la sangre (por ejemplo, mieloma múltiple), están disponibles pocas opciones de tratamiento, especialmente cuando la quimioterapia convencional falla y el trasplante de médula ósea no es una opción. Existe por lo tanto una demanda tremenda para nuevos

9

métodos y composiciones que pueden utilizarse para tratar a pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cánceres se asocian con una nueva formación de vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han explicado varios de los mecanismos implicados en angiogénesis inducida por tumor. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células tumorales de citocinas con propiedades angiogénicas. Ejemplos de estas citocinas incluyen el factor de crecimiento fibroblástico
10 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 mediante la producción de proteasas y la interrupción subsiguiente de la matriz extracelular en
15 donde se almacenan algunas citocinas (por ejemplo, b-FGF). La angiogénesis puede inducirse indirectamente a través de la selección de células inflamatorias (particularmente macrófagos) y su liberación subsiguiente de citocinas angiogénicas (por ejemplo, $\text{TNF-}\alpha$, b-FGF).

20 Una variedad de otras enfermedades y trastornos se asocian también con, o se caracterizan por angiogénesis indeseada. Por ejemplo, la angiogénesis mejorada o no regulada ha sido implicada en un número de enfermedades y condiciones médicas incluyendo, aunque sin limitarse a
25 enfermedades neovasculares oculares, enfermedades

10

neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Ejemplos de tales enfermedades y condiciones incluyen, aunque no se limitan a: retinopatía diabética; retinopatía de prematuridad; rechazo de injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis; y vitreorretinopatía proliferativa.

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

15

2.2 MÉTODOS PARA TRATAR CÁNCER

La terapia actual para cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento por radiación para erradicar células neoplásicas en un paciente (véase por ejemplo, Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., Capítulo 12, Sección IV). Recientemente, la terapia para cáncer podría también implicar terapia o inmunoterapia biológica. Todos estos tratamientos presentan desventajas significativas para el paciente. La

20

25 cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido a la

salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente.

Adicionalmente, la cirugía no puede remover completamente el tejido neoplásico. La terapia por radiación es únicamente efectiva cuando el tejido neoplásico exhibe una sensibilidad más elevada a la radiación que el tejido normal. La terapia por radiación también puede a menudo producir serios efectos secundarios. La terapia hormonal se da raramente como un único agente. Aunque la terapia hormonal puede ser efectiva, se utiliza a menudo para prevenir o retrasar la recurrencia de cáncer después que otros tratamientos han removido la mayoría de las células cancerosas. Las terapias e inmunoterapias biológicas se limitan en número y pueden producir efectos secundarios tales como sarpullidos o hinchazones, síntomas parecidos a la gripe, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas con el tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a la quimioterapia, existe una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento de cáncer. Una mayoría de quimioterapéuticos para cáncer actúan inhibiendo la síntesis del ADN, ya sea directa o indirectamente inhibiendo la biosíntesis de los precursores desoxiribonucleótido trifosfato, que evitan la replicación de ADN y la división celular simultánea. Gilman et al., Goodman y Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth

12

Ed. (McGraw Hill, New York).

A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchas desventajas. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., capítulo 12, sect. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia causa efectos secundarios significantes y a menudo peligrosos incluyendo náusea severa, depresión de la actividad de la médula ósea e inmunosupresión. Adicionalmente, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, aquellas células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares, utilizados en el protocolo de tratamiento a menudo resultan ser resistentes a otros fármacos, incluso si aquellos agentes actúan por un mecanismo diferente a partir de aquellos de los fármacos utilizados en el tratamiento específico. Este fenómeno se refiere a una resistencia al fármaco o multifármaco pleyotrópico. Debido a la resistencia al fármaco, muchos cánceres demuestran ser o se vuelven resistentes a protocolos de tratamiento quimioterapéutico estándares.

Otras enfermedades o condiciones asociadas con, o caracterizadas por angiogénesis indeseada, también son difíciles de tratar. Sin embargo, se han propuesto algunos

B

compuestos tal como protamina, hepaina y esteroides que son
útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades específicas.
Taylor et al., *Nature* 297:307 (1982); Folkman et al., *Science*
221:719 (1983); y la Patente Norteamericana No. 5,001,116 y
5 4,994,443.

A pesar de todo, existe una necesidad importante de
métodos seguros y efectivos para tratar, evitar y manejar
cáncer y otras enfermedades y condiciones, incluyendo
enfermedades que son resistentes a tratamientos estándares,
10 tal como cirugía, terapia por radiación, quimioterapia y
terapia hormonal, mientras se reducen o evitan las
toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las
terapias convencionales.

15

3. COMPENDIO

Se proporcionan en la presente compuestos de
isoindolina 4'-O-sustituída, y sales farmacéuticamente
aceptables, solvatos (por ejemplo, hidratos), profármacos,
clatratos o estereoisómeros de los mismos.

20

Se proporcionan también métodos para tratar y
manejar varias enfermedades o trastornos. Los métodos
comprenden administrar a un paciente con necesidad de tal
tratamiento o el manejo de una cantidad terapéuticamente
efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una
25 sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco,

1/4

clatrato o estereoisómero del mismo.

Se proporcionan además métodos para prevenir varias enfermedades y trastornos, los cuales comprenden administrar a un paciente con necesidad de tal prevención una cantidad
5 profilácticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo.

Se proporcionan también en la presente composiciones farmacéuticas, formas de dosis unitarias
10 sencillas, regímenes y equipos de dosis los cuales comprenden un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo.

15 **4. DESCRIPCIÓN DETALLADA**

En una modalidad, se proporcionan compuestos de isoindolina, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, profármacos, clatratos y estereoisómeros de los mismos.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para
20 tratar, manejar y prevenir varias enfermedades y trastornos, los cuales comprenden administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento o la prevención con una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente
25 aceptable, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del

/5

mismo. Ejemplos de enfermedades y trastornos se describen en la presente.

En otras modalidades, se proporciona un compuesto en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo se 5 administra en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") o tratamiento. Segundos agentes activos incluyen pequeñas moléculas y grandes moléculas (por ejemplo, proteínas y anticuerpos), ejemplos de los cuales se 10 proporcionan en la presente, así como células madre. Métodos o terapias, que pueden utilizarse en combinación con la administración de compuestos proporcionados en la presente incluyen, aunque no se limitan a cirugía, transfusiones sanguíneas, inmunoterapia, terapia biológica, terapia por 15 radiación y otras terapias no basadas en fármacos actualmente utilizadas para tratar, prevenir o manejar varios trastornos descritos en la presente.

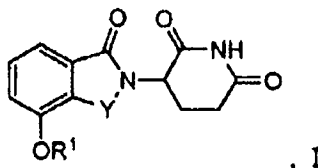
Se proporcionan también composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosis unitarias sencillas) que pueden 20 utilizarse en los métodos proporcionados en la presente. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo, y opcionalmente un segundo agente 25 activo.

16

4.1 COMPUESTOS

En una modalidad, los compuestos proporcionados en la presente para uso en las composiciones farmacéuticas y los métodos tienen la fórmula I:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo, en donde Y es C=O o CH₂, y R¹ es hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo o heterociclilcarbonilo; en donde R¹ se sustituye opcionalmente con uno o más, en ciertas modalidades, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, uno, dos o tres grupos seleccionados de alcoxi, halo, alquilo, carboxi, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, nitro, amina, nitrilo, haloalquilo, hidroxilo y alquilsulfonilo.

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

En ciertas modalidades, R¹ es alquilo, alqueniilo,

X

alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos o tres grupos
5 seleccionados de alcoxi, halo, alquilo y alquilsulfonilo. En una modalidad, R^1 es arilo, aralquilo o heteroarilalquilo. En ciertas modalidades, el anillo arilo o heteroarilo en el grupo R^1 es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros. En ciertas modalidades, el anillo heteroarilo en el grupo R^1 es
10 un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S. En ciertas modalidades, el anillo arilo o heteroarilo en el grupo R^1 es un anillo bicíclico. En ciertas modalidades, el anillo heteroarilo contiene de 1-3 heteroátomos seleccionados de O,
15 N y S y se unen al grupo alquilo a través de un heteroátomo en el anillo. En ciertas modalidades, el anillo heteroarilo se une al grupo alquilo a través de un átomo de carbono en el anillo.

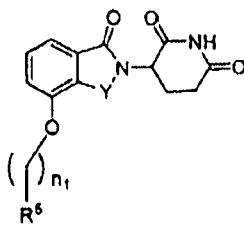
En una modalidad, R^1 es fenilo, bencilo, naftilmetilo,
20 quinolilmetilo, benzofurilmetilo, benzotienilmetilo, furilmetilo o tienilmetilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos o tres grupos seleccionados de alcoxi, halo, alquilo y alquilsulfonilo. En una modalidad, R^1 se sustituye
25 opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de

metoxi, cloro, bromo, fluoro, metilo y metilsulfonilo.

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

10 En una modalidad, R^1 es heterociclilo. En ciertas modalidades, el anillo heterociclilo en el grupo R^1 es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S. En ciertas modalidades, el anillo heterocíclico en el grupo R^1 es 15 piperidinilo o tetrahidropiranilo.

En ciertas modalidades, los compuestos tienen la fórmula II:



20

en donde Y es $C=O$ o $\overset{II}{CH_2}$, y R^5 es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con dos o tres grupos seleccionados de alquilo, halo, alcoxi, carboxi, alquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, nitro, amina, nitrilo, 25 haloalquilo, hidroxilo y alquilsulfonilo; n_1 es 0-5, y las

A

otras variables son como se describen en alguna otra parte en la presente.

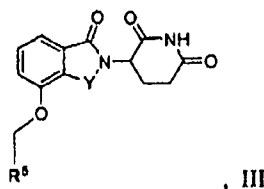
En una modalidad, Y es C=O. En otra modalidad, Y es CH₂.

5 En una modalidad, n₁ es 0 ó 1. En ciertas modalidades, R⁵ se selecciona de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, benzofurilo, benzotienilo y quinolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de metilo, metoxi, cloro, fluoro, bromo y metilsulfonilo. En otras
10 modalidades, R⁵ es fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-bromofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-metoxifenilo, naftilo, 3-quinolilo, 2-quinolilo, 2-benzofurilo, 2-benzotienilo, 3-clorotien-2-ilo, 4-
15 fluorobenzotien-2-ilo, 2-furilo, 5-clorotien-2-ilo o 1-naft-2-ilo.

En una modalidad, n₁ es 0 ó 1. En ciertas modalidades, R⁵ se selecciona de fenilo, bencilo, naftilo, furilo, tienilo, benzofurilo, benzotienilo y quinolilo,
20 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de metilo, metoxi, cloro, fluoro, bromo y metilsulfonilo.

En una modalidad, los compuestos tienen la fórmula

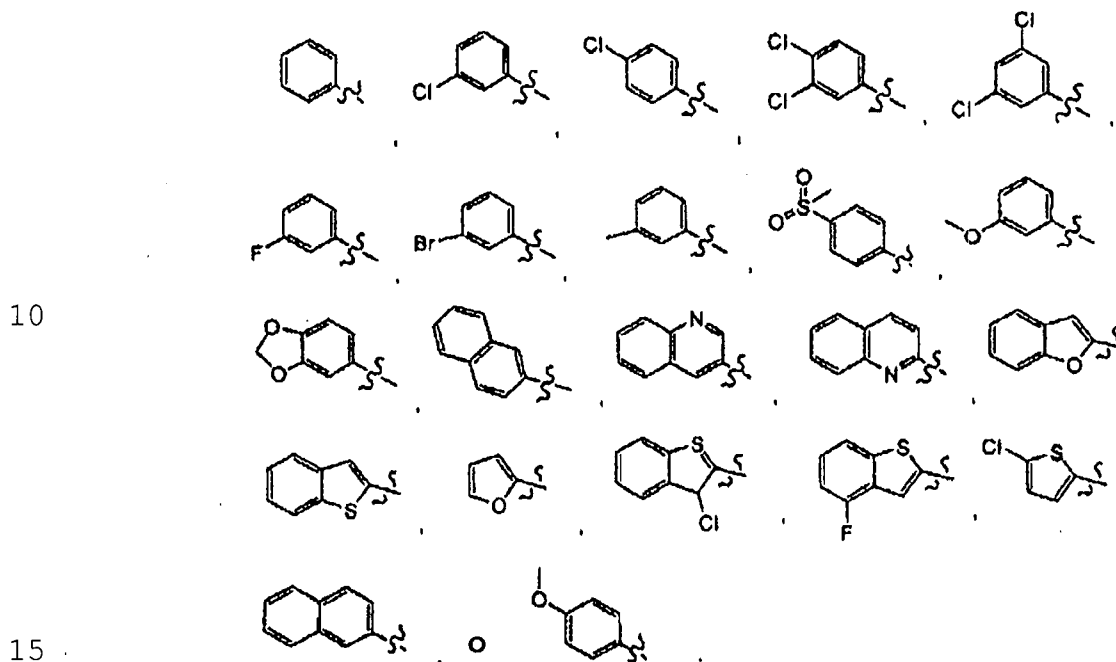
III



en donde las variables son como se describen en alguna otra parte en la presente.

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

5 En una modalidad, R⁵ es



Los ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aquellos listados posteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato (por ejemplo, hidrato) profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo:

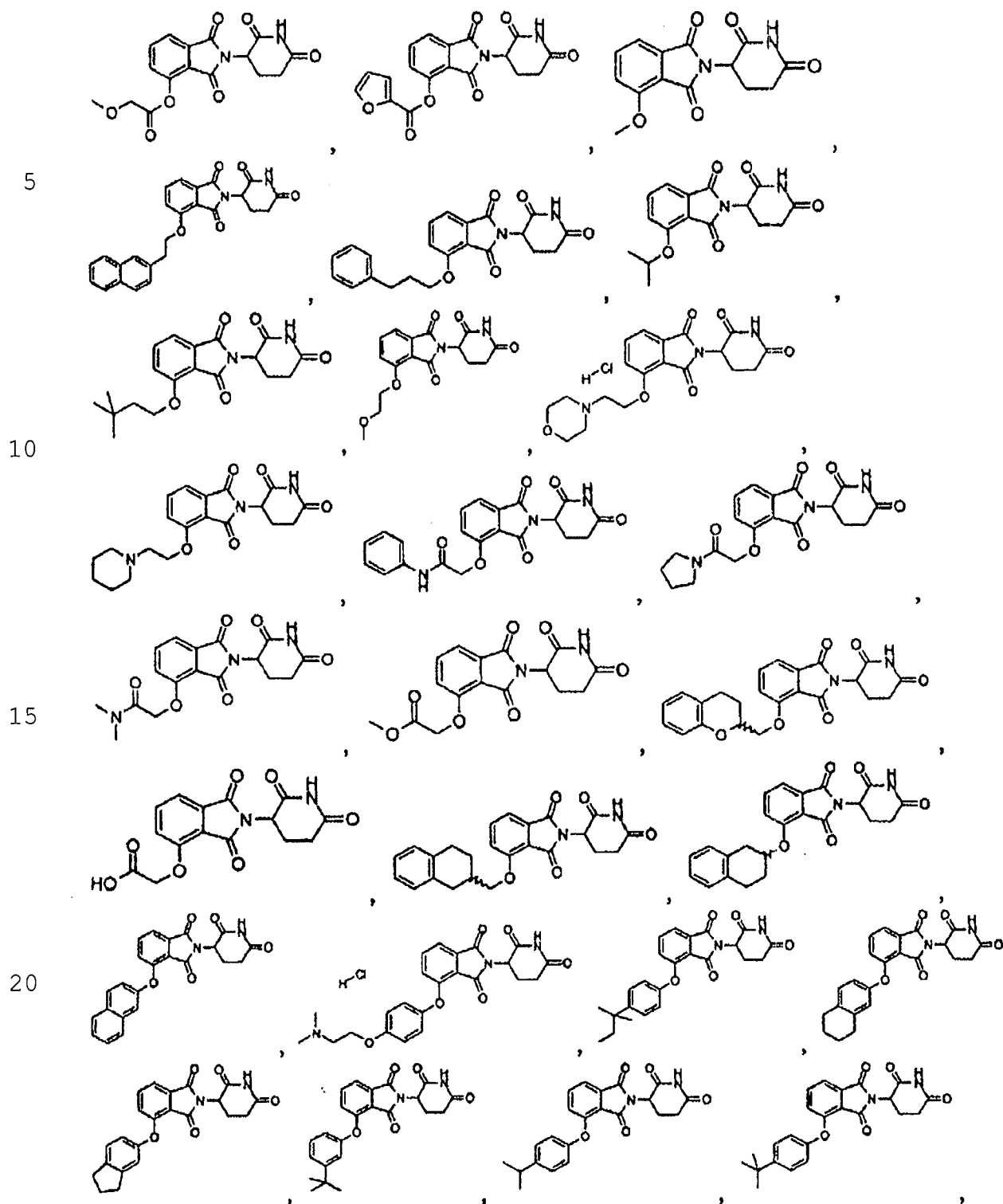
20



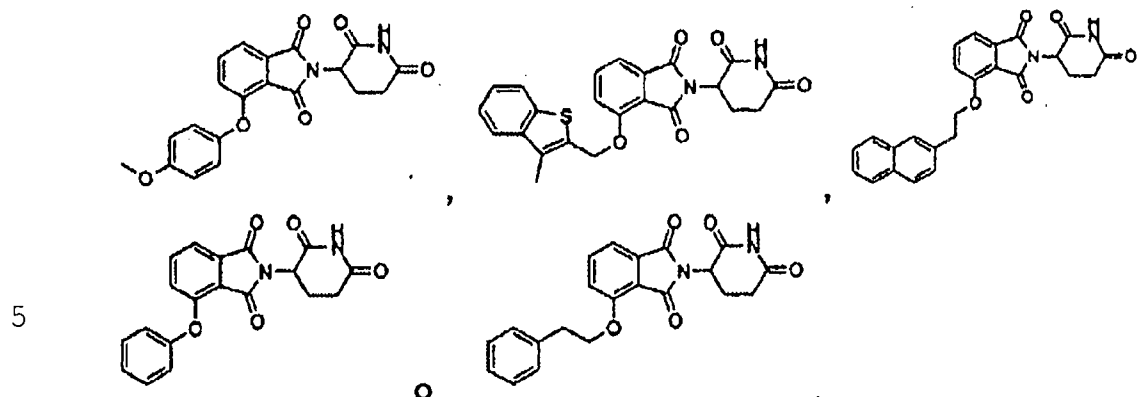
y



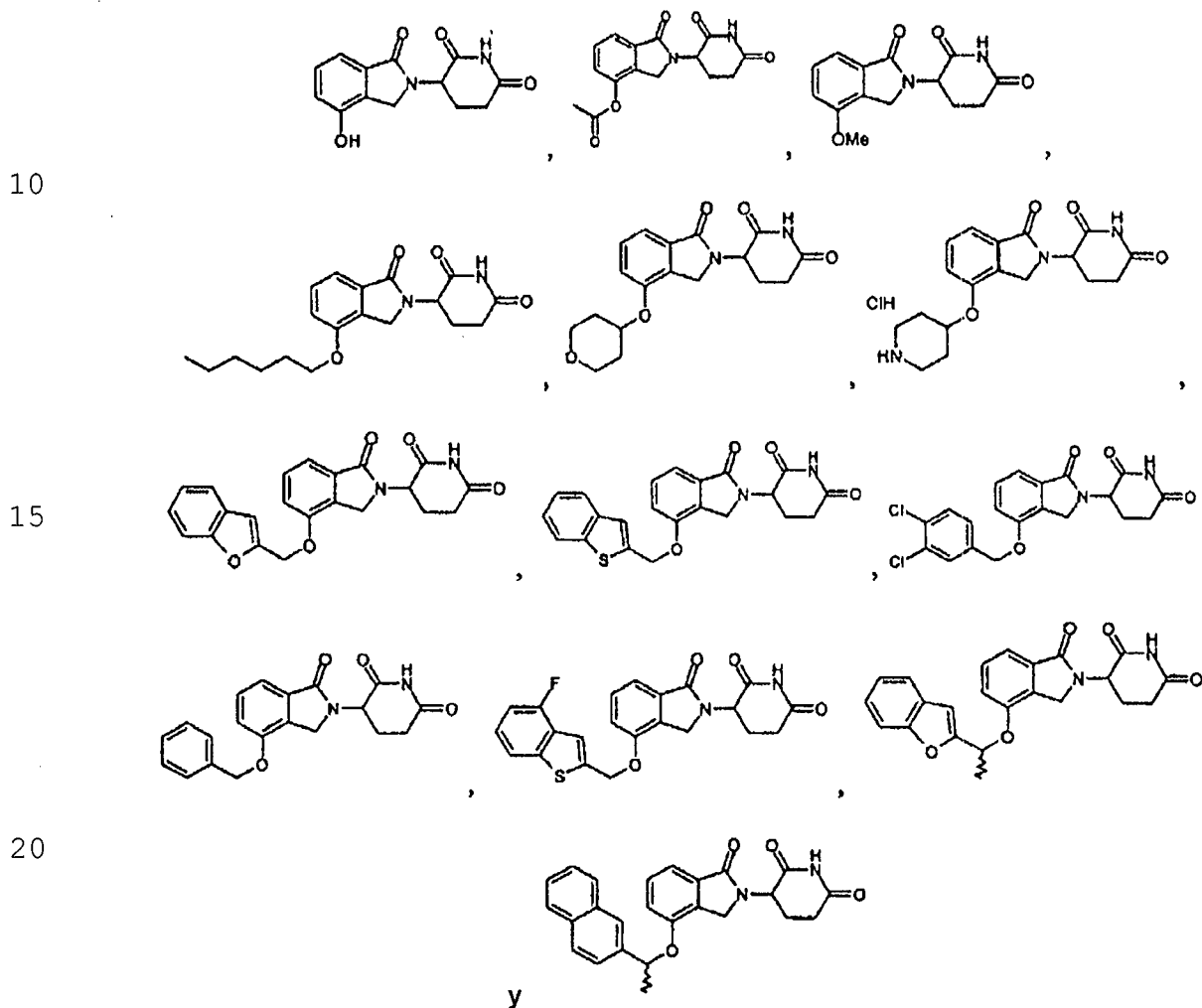
22



23



En una modalidad, el compuesto se selecciona de



Como se utiliza en la presente, y a menos que se
 especifique de otra manera, el término "sal farmacéuticamente
 25 aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos

24

no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos, tal como, aunque sin limitarse a acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, 5 fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucurónico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, 10 fenilacético, propiónico, fosfórico, salicíclico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. En una modalidad, son adecuados los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "solvato" significa un 15 compuesto que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. El caso en donde el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

20 Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otra manera, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o de otra manera hacer reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Ejemplos de 25 profármacos incluyen, aunque no se limitan a, compuestos que

25

comprenden porciones biohidrolizables tal como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizable. Otros
5 ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden porciones de -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos pueden prepararse típicamente utilizando métodos bien conocidos, tal como aquellos descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolf ed., 5^a
10 edición, 1995), y *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985).

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido
15 biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significan un carbamato, carbonato, ureido y fosfato, respectivamente, de un compuesto que ya sea: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, aunque puede conferir en ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tal como la
20 incorporación, duración de acción o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo aunque se convierte *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, aunque no se limitan a carbamatos que incluyen porciones de alquilamina inferior, etilendiamina
25 sustituida, aminoácido, hidroxialquilamina, amina

26

heterocíclica y heteroaromática y poliéter amina.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, el término "esteroisómero" abarca todos los compuestos enantiomérica/estereoméricamente puros y
5 enantiomérica/estereoméricamente enriquecidos proporcionados en la presente.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otra manera, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un
10 esteroisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros esteroisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente
15 pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro, típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un esteroisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros
20 esteroisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un esteroisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros esteroisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un esteroisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en
25 peso de los otros esteroisómeros del compuesto, más de

27

aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 98% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 2% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto o más de aproximadamente 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 1% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se utiliza 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, más de aproximadamente 60% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 70% en peso, o más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Como se utiliza 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. En forma similar, el término "enantioméricamente enriquecido" significa una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique de otra manera, el término "alquilo" se refiere a un

28

hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturada que tiene un número de átomos de carbono como se especifica en la presente. En algunas modalidades, los grupos alquilo tienen de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 6 ó de 1 a 3 átomos de carbono.

5 Alquilos de cadena lineal saturados, representativos incluyen, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo; mientras los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 10 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo y similares. El término "alquilo" también abarca cicloalquilo.

Como se utiliza en la presente, alqueno se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que 15 contiene una o más dobles uniones. Cadenas de carbono del alqueno ejemplares contienen de 2 a 20 carbonos, y en ciertas modalidades, contienen de 1 a 8 dobles uniones y las cadenas de carbono del alqueno de 2 a 16 carbonos, en ciertas modalidades, contiene de 1 a 5 dobles uniones.

20 Como se utiliza en la presente, alquino se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene una o más triples uniones. Las cadenas de carbono del alquino de 2 a 20 carbonos, en ciertas modalidades, contienen de 1 a 8 triples uniones, y las cadenas de carbono 25 del alquino de 2 a 16 carbonos, en ciertas modalidades,

29

contienen 1 a 5 triples uniones. Grupos alqueniilo y alquinilo
ejemplares en la presente incluyen, aunque no se limitan a,
eteno, propeno, butano, centeno, acetileno y hexino. Como se
utiliza en la presente, alquilo inferior, alqueniilo inferior
5 y alquinilo inferior se refiere a cadenas de carbono que
tienen de aproximadamente 1 o aproximadamente 2 carbonos
hasta aproximadamente 6 carbonos.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se
especifique de otra manera, el término "cicloalquilo"
10 significa una especie de alquilo, la cual es cíclica y
contiene de 3 a 15, de 3 a 9, de 3 a 6 ó de 3 a 5 átomos de
carbono, sin alternar o resonar dobles uniones entre los
átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos. Ejemplos
de cicloalquilos sin sustituir incluyen, aunque no se limitan
15 a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y
adamantilo. Un cicloalquilo puede sustituirse con uno o más
sustituyentes. En algunas modalidades, un cicloalquilo puede
ser un cicloalquilo fusionado con grupos arilo o heteroarilo.

Como se utiliza en la presente y a menos que se
20 especifique de otra manera, el término "heterocicloalquilo"
significa un cicloalquilo en el cual uno o más átomos de
carbono se reemplazan por heteroátomos tal como, aunque no se
limitan a N, S y O. En algunas modalidades, un grupo
heterocicloalquilo contiene de 2 a 14, de 2 a 8, de 2 a 7, de
25 2 a 5 o de 2 a 4 átomos de carbono. En algunas modalidades,

30

un heterocicloalquilo puede ser un heterocicliialquilo fusionado con grupos arilo o heteroarilo.

Como se utiliza en la presente, el término "arilo" significa un anillo aromático carbocíclico que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Los átomos en el anillo de un grupo arilo carbocíclico son todos átomos de carbono. Las estructuras en el anillo arilo incluyen compuestos que tienen una o más estructuras en el anillo tal como compuestos mono, bi o tricíclicos así como porciones carbocíclicas benzo fusionadas tal como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares. Específicamente, el grupo arilo puede ser un anillo mono, bi o tricíclico. Grupos arilo representativos incluyen fenilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, fenantrenilo y naftilo.

Como se utiliza en la presente, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico, en ciertas modalidades, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 miembros en donde uno o más, en una modalidad, de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento diferente del carbono, incluyendo aunque sin limitarse a nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede fusionarse opcionalmente a un anillo benceno. Grupos heteroarilo incluyen, aunque no se limitan a furilo, imidazolilo, indolinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-

31

metilpirrolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Como se utiliza en la presente, "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático, monocíclico o multicíclico, en una modalidad de 3 a 10 miembros, en otra 5 modalidad de 4 a 7 miembros, en una modalidad adicional de 5 a 6 miembros, en donde uno o más, en ciertas modalidades, de 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento diferente del carbono, incluyendo aunque sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno o 10 azufre. En modalidades en donde el o los heteroátomos son nitrógeno, el nitrógeno se sustituye opcionalmente con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, acilo, guanidino, o 15 el nitrógeno puede cuaternizarse para formar un grupo amonio en donde los sustituyentes se seleccionan como en lo anterior.

Como se utiliza en la presente, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos de 20 hidrógeno del alquilo se reemplaza por un grupo arilo.

Como se utiliza en la presente, "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se reemplaza por un grupo heteroarilo.

Como se utiliza en la presente, 25 "alquilaminocarbonilo" se refiere a $C(O)NHR$ en la cual R es

32

alquilo, incluyendo alquilo inferior. Como se utiliza en la presente, "dialquilaminocarbonilo" se refiere a $C(O)NR'R$ en el cual R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior; "carboxamida" se refiere a grupos de la fórmula $-NR'COR$ en la cual R' y R son independientemente alquilo, incluyendo alquilo inferior.

Como se utiliza en la presente, "arilaminocarbonilo" se refiere a $-C(O)NHR$ en la cual R es arilo, incluyendo arilo inferior, tal como fenilo.

10 Como se utiliza en la presente, "halo", "halógeno" o "haluro" se refiere a F, Cl, Br o I.

En el caso en donde el número de cualquier sustituyente dado no se especifica (por ejemplo, "haloalquilo"), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos.

Se debe observar que si existe una discrepancia entre una estructura descrita y un nombre dado a esa estructura, la estructura descrita conferirá más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con por ejemplo, negritas o marcas entrecortadas, la estructura o porción de la estructura será interpretada como que abarca todos los estereoisómeros de ésta.

3

4.2 MÉTODOS DE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y MANEJO

Se proporcionan en la presente métodos para tratar, prevenir y/o manejar varias enfermedades o trastornos utilizando un compuesto proporcionado en la presente, o una
5 sal farmacéuticamente aceptable, solvato (por ejemplo, hidrato), profármaco, clatrato o estereoisómero del mismo.

Ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, aunque no se limitan a, cáncer, trastornos asociados con angiogénesis, dolor incluyendo, aunque sin limitarse a
10 Síndrome de Dolor Regional Complejo ("CRPS"), Degeneración Macular ("MD") y síndromes relacionados, dermatosis, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con los asbestos, enfermedades parasíticas, trastornos por inmunodeficiencia, trastornos del SNC, daño del SNC,
15 aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia), trastornos relacionados con TNF α y otras diversas enfermedades y trastornos.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se
20 especifique de otra manera, los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En ciertas modalidades, los términos se refieren para minimizar la propagación o
25 empeoramiento de la enfermedad o trastorno que resulta de la

34

administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, a menos que se especifique de otra manera, el término "prevenir" se refiere al tratamiento con o la administración de un compuesto proporcionado en la presente, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes con riesgo de cáncer y/u otros trastornos descritos en la presente. El término "prevención" incluye la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con historial familiar de una enfermedad en particular son candidatos para prevenir regímenes en ciertas modalidades. Además, los pacientes quienes tienen una historia de síntomas recurrentes son también potenciales candidatos para la prevención. En este sentido, el término "prevención" puede utilizarse intercambiabilmente con el término "tratamiento profiláctico".

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, los términos "maneja", "manejar" y "manejo" se refieren a prevenir o aminorar el progreso, propagación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, de uno o más síntomas de los mismos. En ciertos casos, los efectos benéficos que derivan de un sujeto a partir de un agente profiláctico o terapéutico no resultan en una cura de

35

la enfermedad o el trastorno.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para
5 proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, solo
10 o en combinación con otras terapias, el cual proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o el trastorno. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas o causas
15 de la enfermedad o el trastorno, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para
20 inhibir o reducir un síntoma de una enfermedad o para evitar la recurrencia de una enfermedad. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, el cual proporciona un beneficio profiláctico
25 en la inhibición o reducción de un síntoma de una enfermedad

36

o recurrencia de una enfermedad. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

5 Ejemplos de cáncer y condiciones pre-cancerosas incluyen, aunque no se limitan a aquellos descritos en las patentes Norteamericanas Nos. 6,281,230 y 5,635,517 para Muller et al., en varias publicaciones de patente Norteamericanas para Zeldis, incluyendo las publicaciones
10 nos. 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Treatment of Various Types of Cancer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo del 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Ejemplos
15 también incluyen aquellos descritos en la WO 2004/103274, publicada el 2 de diciembre del 2004. Todas estas referencias se incorporan en la presente en sus totalidades para referencia.

Ejemplos específicos de cáncer incluyen, aunque no
20 se limitan a, cánceres de la piel, tal como melanoma; nódulo linfático; mama; cerviz; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; senos nasales; y cánceres
25 relacionados con SIDA. Los compuestos son también útiles para

37

tratar cánceres de la sangre y de la médula ósea, tal como mieloma múltiple y leucemias aguda y crónica, por ejemplo, leucemias linfoblástica, mielogenosa, linfocítica y mielocítica. Los compuestos proporcionados en la presente
5 pueden utilizarse para tratar, prevenir o manejar tumores primarios o metastáticos.

Otros cánceres específicos incluyen, aunque no se limitan a malignidades avanzadas, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis múltiples de
10 cerebro, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno con mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendócrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colo-rectal de
15 Dukes C & D, carcinoma colo-rectal no removible, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda de cariotipo, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de célula T cutáneo, linfoma de Célula B cutáneo,
20 linfoma de Célula B grande difuso, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastático (melanoma localizado, incluyendo aunque sin limitarse a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma
25 ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma,

76

vasculitis cutánea, histiocitosis de célula de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata resistente a hormonas, sarcoma de tejido blando de alto riesgo removido quirúrgicamente, carcinoma 5 hepatocelular no removible, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma quiescente, mieloma indoloro, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente andrógeno, cáncer de próstata no metastático de etapa IV, dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, 10 carcinoma de tiroides medular y leiomioma. En una modalidad específica, el cáncer es metastático. En otra modalidad, el cáncer es resistente a tratamiento o resistente a quimioterapia o radiación.

En una modalidad, se proporcionan métodos para 15 tratar, prevenir o manejar varias formas de leucemias tal como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son reincidentes, refractarias o resistentes, como se 20 describe en la publicación Norteamericana No. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006, la cual se incorpora en su totalidad para referencia.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre. La leucemia 25 incluye, aunque no se limita a, leucemia linfocítica crónica,

39

leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser reincidente, refractaria o resistente a terapia convencional. El término "reincidencia" se refiere a una situación en donde los pacientes quienes han tenido una remisión de leucemia después de la terapia tienen un regreso de las células leucémicas en la médula y una disminución en los glóbulos normales. El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia en donde los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en su médula.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para tratar, prevenir o manejar varias tipos de linfomas, incluyendo linfoma No Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasma que se origina en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de las células linfoides en sitios del sistema inmune, incluyendo nódulos linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Ejemplos de NHL incluyen, aunque no se limitan a linfoma del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedia (ILL), linfoma linfocítico poco diferenciado difuso (PDL), linfoma centrocítico, linfoma de célula pequeña hendida, difusa (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de

40

linfomas del manto que pueden observarse bajo el microscopio (linfoma, difuso, blástico y la zona del manto).

Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con o caracterizados por angiogénesis indeseada incluyen, aunque no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacteriales, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroidales, enfermedades neovasculares de la retina y rubeosis (neovascularización del ángulo). Ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con o caracterizados por angiogénesis indeseada incluyen, aunque no se limitan a, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, deterioro renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, desgaste, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbestos, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada con malignidad, apoplejía, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia resistente al tratamiento y síndrome de supresión de 5q.

Ejemplos de dolor incluyen, aunque no se limitan a aquellos descritos en la publicación de patente Norteamericana No. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente para

4

referencia. Tipos específicos de dolor incluyen, aunque no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mezclado de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, cefalea y dolor post-operativo.

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

10 Ejemplos de dolor neuropático incluyen, aunque no se limitan a CRPS tipo I, CRPS tipo II, algodistrofia simpática (RSD), distrofia neurovascular de reflejo, algodistrofia, síndrome de dolor simpáticamente mantenido, causalgia, atrofia Sudeck de hueso, algoneurodistrofia,
15 síndrome de hombro-mano, distrofia post-traumática, neuralgia trigeminal, neuralgia post-herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por daño en médula espinal, dolor post-apoplejía central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor
20 post-apoplejía, neuropatía luética y otras condiciones neuropáticas dolorosa tal como aquellas inducidas por fármacos tales como vicristina y velcade.

Como se utiliza en la presente, los términos "síndrome de dolor regional complejo" "CRPS" y "CRPS y
25 síndromes relacionados" significa un trastorno por dolor

~
X

crónico caracterizado por uno o más de lo siguiente: dolor, ya sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que no es usualmente doloroso) e hiperálgesia (respuesta exagerada a un estímulo que es usualmente sólo suavemente doloroso); dolor que es desproporcionado al evento estimulante (por ejemplo, años de dolor severo después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una distribución de nervio periférico único; y desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteración en flujo sanguíneo e hiperidrosis) asociada con cambios tróficos en la piel (anormalidades en el crecimiento de pelo y uñas y ulceración cutánea).

Ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de patente Norteamericana No. 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a, MD atrófico (seco), MD exudativo (húmedo), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidal (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentado retinal (PED), y atrofia del epitelio pigmentado retinal (RPE).

Ejemplos de enfermedades cutáneas incluyen, aunque no se limitan a, aquellas descritas en la publicación Norteamericana No. 2005/0214328A1, publicada el 29 de

septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades cutáneas o trastornos caracterizados con crecimientos
5 excesivos de la epidermis, acné y arrugas.

Como se utiliza en la presente, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de crecimientos excesivos circunscritos de la capa córnea, incluyendo aunque sin
10 limitarse a queratosis crónica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, keratoderma palmoplantar (PPK, keratosis palmaris et plantaris) queratosis pilaris y estucoqueratosis. El término "queratosis actínica" también se
15 refiere a queratosis senil, queratosis seniles, verrugas seniles, verruga plana senil, queratosis solar, keratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" también se refiere a verruga seborreica, verruga senil o papiloma de célula basal. La queratosis se caracteriza por uno o más de
20 los siguientes síntomas: aparición áspera, escamosa, pápulas eritematosas, placas bacterianas, espículas o nódulos en superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, orejas, piernas y tórax), excrecencias de queratina referida como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias,
25 elastosis, lentiginas pigmentadas, acantosis, paraqueratosis,

44

disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión anormal de célula a célula, infiltrados densos inflamatorios y pequeña prevalencia de carcinomas celulares escamosos.

5 Ejemplos de dermatosis o trastornos caracterizados con crecimientos excesivos de la epidermis incluyen, aunque no se limitan a, cualesquiera condiciones, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de crecimientos
10 excesivos de la epidermis, incluyendo aunque sin limitarse a, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsenical, signos de Láser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodemia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis tipo arlequín), almohadilla de los nudillos, melanoacantoma cutáneo,
15 poroqueratosis, soriasis, carcinoma de célula escamosa, papilomatosis confluyente y reticulado (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome de nevo epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso,
20 prurigo nodular y acantosis nigricans (AN).

Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Norteamericana No. 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia.
25 Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y

45

trastornos relacionados. Ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, aunque no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádico; hipertensión pulmonar pre-capilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión de arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional de clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada a, o secundaria a, disfunción ventricular de miembro izquierdo, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómala, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad vascular de colágeno, enfermedad de corazón congénito, infección por el virus VIH, fármacos y toxinas tal como fenfluraminas, enfermedad de corazón congénito, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de pulmón intersticial, respiración alterada durante el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altura, enfermedad de pulmón neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad de célula falciforme, otro trastorno de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad de tejido conectivo, lupus incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar

46

pulmonar.

Ejemplos de trastornos relacionados con asbestos incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Norteamericana no. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasis redonda, masas fibróticas y cáncer de pulmón.

Ejemplos de enfermedades parasíticas incluyen, aunque no se limitan a, aquellas descritas en la publicación Norteamericana no. 2006/0154880, publicada el 13 de julio de 2006, la cual se incorpora en la presente para referencia.

Las enfermedades parasíticas incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tal como, aunque sin limitarse a *P. Falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. Infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. Parvum*, *C. Cayetenensis*, *E. histolica*, *I. Belli*, *S. Mansonii*, *S. Haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tal como, aunque sin limitarse a *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*,

47

Eimeria ssp., *Hammondia* ssp., y *Theileria* ssp. también se abarcan. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, ancilostomiasis, 5 estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas de animales.

10 Ejemplos de trastornos por inmunodeficiencia incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en la aplicación Norteamericana no. 11/289,723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a, deficiencia de adenosina, desaminasa, 15 deficiencia de anticuerpos con Igs normales o elevados, ataxia-tenlangiectasia, síndrome de linfocitos desnudos, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, eliminaciones de cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgénesis reticular, 20 síndrome de Nezelof, deficiencia selectiva de la subclase de IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X.

Ejemplos de trastornos de SNC incluyen, aunque no 25 se limitan a, aquellos descritos en la publicación

48

Norteamericana no. 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Enfermedad de Alzheimer, 5 Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Múltiple diferente de trastornos neuroinmunológicos tal como Síndrome de Tourette, delirio, o perturbaciones en la conciencia que ocurren durante un corto periodo de tiempo, y trastorno amnésico, o deterioros moderados de memoria que 10 ocurren en la ausencia de otros deterioros del sistema nervioso central.

Ejemplos de lesiones en el SNC y síndromes relacionados incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Norteamericana no. 2006/0122228, 15 publicada el 8 de junio de 2006, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a, lesión/daño del SNC y síndromes relacionados, incluyen, aunque no se limitan a, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión 20 cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión de cabeza, conmoción cerebral, síndrome post-conmoción cerebral, contusión y laceración cerebral, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia post-traumática, estado vegetativo crónico, SCI completa, SCI incompleta, SCI 25 aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome del cordón

49

central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome de cordón anterior, síndrome del cono medular, síndrome de cola de caballo, choque neurogénico, choque espinal, nivel alterado de conciencia, cefalea, náusea, émesis, pérdida de memoria, mareo, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, perturbaciones del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteración del comportamiento, déficit cognitivo y convulsión.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, aunque no se limitan a, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a VIH, hepatitis, síndrome de falla respiratoria en adultos, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por repercusión post-isquémica, meningitis, soriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad huésped contra injerto, rechazo de injerto, enfermedad auto-inmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma o lesión alveolar hiperóxica.

Ejemplos de aterosclerosis y condiciones relacionadas incluyen, aunque no se limitan a, aquellas

50

descritas en la publicación Norteamericana no. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a, todas las formas de condiciones que implican aterosclerosis, incluyendo restenosis después de intervención vascular tal como angioplastia, colocación de stent, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular se contemplan en la presente, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal tal como, aunque sin limitarse a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea (PTA) de la carótida, injerto de derivación coronario, angioplastia con implante de stent, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias iliaca, femoral o popliteal e intervención quirúrgica utilizando injertos artificiales impregnados. La siguiente gráfica proporciona una lista de las mayores arterias sistémicas que pueden necesitar de tratamiento, todas de las cuales se contemplan en la presente:

Tabla 1

Arteria	Áreas Corporales Suministradas
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Brazo superior
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo

51

	Celiaca	Se divide en arterias gástrica izquierda, esplénica y hepática
	Carótida común	Cuello
	Iliaca común	Se divide en arterias iliaca externa e interna
	Coronaria	Corazón
5	Femoral profunda	Muslo
	Digital	Dedos
	Dorsal del pie	Pie
	Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
	Iliaca externa	Arteria femoral
	Femoral	Muslo
	Gástrica	Estómago
10	Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
	Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y la pelvis
	Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
	Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, órganos genitales externos, glúteos
	Gástrica izquierda	Músculos, útero y vagina
15	Del Sacro medio	Esófago y estómago
	Ovario	Sacro
	Arco palmar	Ovarios
	Perineal	Mano
	Popliteo	Pantorrilla
	Tibia posterior	Rodilla
	Pulmonar	Pantorrilla
	Radial	Pulmones
	Renal	Antebrazo
20	Esplénica	Riñón
	Subclavio	Estómago, páncreas y bazo
	Mesentérica superior	Hombro
	Testicular	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
	Cubital	Testículos
		Antebrazo

SN

Ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Norteamericana no. 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005, la cual se

5 incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a ronquido, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de las piernas inquietas, terrores nocturnos, sonambulismo, parasomnia y sueño disfuncional asociado con condiciones neurológicas o

10 inflamatorias crónicas. Las condiciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, aunque no se limitan a, Síndrome de Dolor Regional Complejo, dolor crónico de la región lumbar, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia,

15 síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tal como Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple,

20 Enfermedad de Huntington, bradiquinesia; rigidez muscular, temblor parkinsoniano; andar parkinsoniano; paralización de movimiento; depresión, memoria defectiva a largo plazo; síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; trastorno de equilibrio; trastornos hipocinéticos; trastornos de

25 sinucleína; atrofas del sistema múltiple; degeneración

53

estriatonigral; atrofia olivopontocerebelar; síndrome de Shy-Drager; enfermedad neurona motora con características parkinsonianas; demencia de cuerpo de Lewy; trastornos de patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; 5 degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; deterioro cognitivo moderado; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelar SCA-3; 10 parkinsonismo de distonia ligada al cromosoma X; enfermedad de prión; trastornos hiperkinéticos; corea; galismo; temblores por distonia; Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS); trauma del SNC y mioclonia.

Ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos 15 relacionados incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Norteamericana No. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a 20 hemoglobinopatía, drepanocitosis y cualesquiera otros trastornos relacionados con la diferenciación de células CD34+.

Ejemplos de trastornos relacionados con TNF α incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en la WO 25 98/03502 y la WO 98/54170, ambas de las cuales se incorporan

54

en la presente en sus totalidades para referencia. Ejemplos
específicos incluyen, aunque no se limitan a: endotoxemia o
síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de falla
respiratoria en adultos; enfermedades de resorción ósea tal
5 como artritis; hipercalcemia; Reacción de Huésped contra
Injerto; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral;
enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por
repercusión; infarto al miocardio; apoplejía; choque
circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn;
10 infección por VIH y SIDA; otros trastornos tal como artritis
reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis
soriática y otras condiciones artríticas, choque séptico,
sepsis, choque endotóxico, enfermedad huésped contra injerto;
desgaste, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis
15 múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH,
SIDA e infecciones oportunistas en SIDA; trastornos tal como
choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque
hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión de repercusión post
isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis,
20 soriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad
fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, condiciones
oncogénicas y cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños
por radiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones
virales, tales como aquellas causadas por el virus del
25 herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

SS

En otras modalidades, el uso de compuestos proporcionados en la presente en varias aplicaciones inmunológicas, es decir, el uso de compuestos proporcionados en la presente en combinación con una vacunación, por ejemplo, como adyuvante de vacunas. Aunque cualesquiera métodos y maneras de uso de compuestos proporcionados en la presente en combinación con una vacuna se contemplan en la presente, un ejemplo no limitante de tales usos es el uso de compuestos proporcionados en la presente como adyuvantes de vacuna, de acuerdo con los regímenes de administración descritos en la Solicitud Provisional Norteamericana No. 60/712,823, presentada el 1 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente en su totalidad para referencia. Estas modalidades también se relacionan a los usos de compuestos proporcionados en la presente en combinación con vacunas para tratar o evitar cáncer o enfermedades infecciosas, y otros diversos usos de compuestos proporcionados en la presente, tal como, aunque sin limitarse a la reducción o desensitización de reacciones alérgicas.

Las dosis de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco del mismo, varía dependiendo de factores tales como: la indicación específica que se trata, evita o maneja: la edad y condición de un paciente; y la cantidad del segundo agente activo utilizado,

56

si hay. Generalmente, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, estereoisómero o profármaco del mismo, pueden utilizarse en una cantidad de aproximadamente 0.1 mg a 5 aproximadamente 500 mg por día, y pueden ajustarse en una forma convencional (por ejemplo, la misma cantidad administrada cada día del periodo de tratamiento, prevención o manejo), en ciclos (por ejemplo, una semana sí, una semana no) o en una cantidad que incrementa o disminuye durante el 10 curso de tratamiento, prevención o manejo. En otras modalidades, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a 15 aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 1 mg a 20 aproximadamente 20 mg.

4.3 SEGUNDOS AGENTES ACTIVOS

Un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, 25 clatrato o estereoisómero del mismo, pueden combinarse con

52

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

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

Ejemplos de agentes activos de moléculas grandes incluyen, aunque no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyético, citocinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos específicos de los agentes activos son anticuerpos monoclonales anti-CD40 (tal como, por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (tal como por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de proteína 90 de choque térmico (tal como por ejemplo, 17-AAG); inhibidores del receptor de cinasa del factor 1 de crecimiento similar a

85

insulina; inhibidores del receptor de cinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (tal como por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de aciltransrerasa del ácido lisofosfatídico; inhibidores de cinasa I κ B; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (tal como, por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (tal como por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (OmnitargTM)); anticuerpos VEGFR (tal como por ejemplo, bevacizumab (AvastinTM)); inhibidores de VEGFR (tal como, por ejemplo, inhibidores de cinasa específica flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de PI3K (tal como por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (tal como por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (tal como, por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF- α . Ejemplos de agentes activos de molécula pequeña incluyen, aunque no se limitan a, agentes anticáncer y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

Segundos compuestos activos específicos que pueden combinarse con compuestos proporcionados en la presente varían dependiendo de la indicación específica que se trata, evita o maneja.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o manejo de cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero



no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept;
doxiciclina; bortezomib; lapatinib (Tykerb®); acivicina;
aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina;
aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de
5 ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina;
asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina;
batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de
bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de
bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfan;
10 cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer;
carboplatina; carmustina; clorhidrato de carubicina;
carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucil;
cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol;
ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina;
15 clorhidrato de daunorubicin; decitabina; dexormaplatina;
dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel;
doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno;
citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona;
duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina;
20 elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina;
clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de
esorubicina; estramustina; fosfate sódico de estramustina;
etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina;
clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida;
25 floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo;

60

flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina;
clorhidrato de gemcitabina; hidroxiiurea; clorhidrato de
idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; iproplatina; irinotecan;
clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol;
5 acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol
sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol;
maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de
megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogarilo;
mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina;
10 meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina;
mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano;
clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol;
nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; paclitaxel;
pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de
15 peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan;
clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano;
porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato
de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina;
pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol;
20 semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina;
clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatina;
estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina;
tecogalan sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de
teloxantrona; temoporfina; teniposido; teroxirona;
25 testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina;

61

tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotido; verteporfina; sulfato de
5 vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

10 Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico;
15 amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 anti-dorsalización morfogénica; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido;
20 glicinato de afidicolina; moduladores de gen apoptosis; reguladores apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol;
25 batimastato; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas;

62

benzoilestaurosporina; derivados de beta lactara; beta-
aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor bFGF;
bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafido;
bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano;
5 butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C;
derivativos de camptotecina; capecitabina; carboxamide-amino-
triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor
derivado de cartílado; carzelesina; inhibidores de casein
cinasa (ICOS); castanospermina; cecropin B; cetorelix;
10 clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-
porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol;
colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de
combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol;
criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A;
15 ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de
citarabina; factor de citolitio; citostatina; dacliximab;
decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexaniethasona;
dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona;
didemnin B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina;
20 dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina;
docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina;
doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA;
ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina;
elemeno; emitefur; epirubicina; epristerido; análogo de
25 estramustina; agonistas de estrógeno; antagonista de

63

estrógeno; etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano;
fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterido;
flavopiridol; flezelastina; fluasterono; fludarabina;
clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano;
5 fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; galio
nitrate; galocitabina; ganirelix; gelatinase inhibidores;
gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam;
heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido
ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idrarnantona;
10 ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod;
péptidos de inmunoestimulante; inhibidor de receptor de
factor de crecimiento-1 similar a insulina; agonistas de
interferon; interferones; interleucinas; iobenguano;
yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina;
15 isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron;
jasplakinolida; kahalalido F; triacetato de lamelarina-N;
lanreotido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan;
leptolstatina; letrozol; factor de inhibición de leucemia;
leucocito alfa interferon; leuprólido+estrógeno+progesterona;
20 leuprorelina; levamisol; liaozol; análogo de poliamina
lineal; péptido de disacárido lipofílico; compuestos de
paltino lipofílico; lisoclinamida 7; lobaplatina; lombricina;
lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxo ibina; lurtotecan;
texafirina lutetio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina;
25 mannostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores

64

de matrilisina; inhibidores de matrix metaloproteínasa;
menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa;
metoclopramida; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina;
mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos mitomicina;
5 mitonafido; factor de crecimiento de fibroblasto mitotoxina -
saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux,
gonadotrofina coriónico humano; sk de pared celular
Aminobacterium lípido monofosforilo; mopidamol; agente
anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared
10 celular micobacterial; miriaporona; N-acetildinalina; N-
benzamidas sustituidas; nafarelina; nagrestip;
naloxone+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim;
nedaplatina; nernorubicina; ácido neridrónico; nilutamida;
nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante
15 nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense⁰); 06-
benzilguanina; octreótido; okicenona; oligonucleótidos;
onapriestona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor de
citosina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina;
oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados
20 de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido
pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina;
pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato pentosan
sódico; pentostatina; pentrozol; perfiubron; perfosfamida;
alcohol perilílo; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores
25 de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina;

65

pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor
activador de plasminogen; complejo de platino; compuestos de
platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico;
porfiomicina; prednisona; propil bis-acridona;
5 prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador
inmune a base de proteína A; inhibidor C de proteína cinasa;
inhibidores de proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de
proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de fosforilasa urina
nucleósido; purpurinas; pirazolacridina; conjugado de
10 hemoglobina polioxietileno piridoxilatado; antagonista raf;
raltitrexed; ramosetron; inhibidores de proteína transferasa
ras farnesil; inhibidores de ras; inhibidor ras-GAP;
reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina;
ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtido;
15 roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina;
SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos;
semustina; inhibidor 1 derivado de senectud; oligonucleótidos
de censo; inhibidores de transducción de señal; sizofiran;
sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato de sódico;
20 solverol; proteína enlazada a somatomedina; sonermina; ácido
esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina;
espongistatina 1; esqualamina; estipiamida; inhibidores de
estromelisina; sulfinosina; antagonistas de péptido
intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina;
25 swainsonina; talimustina; tamoxifen metiodido; tauromustina;

66

tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio;
inhibidores de telornerasa; temoporfina; teniposido;
tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina;
trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina;
5 antagnista del receptor timopoyetina; timotrinan; hormona de
estimulación tiroidea; etiopurpurina de estaño-etilo;
tirapazamina; biclorido de titanoceno; topsentina;
toremifeno; inhibidores de transiación; tretinoina;
triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina;
10 tropisetron; turoesterido; inhibidores de tirosina cinasa;
tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor
de crecimiento dervado de seno urogenital; antagonistas del
receptor urocinasa; vapreotido; variolin B; velaresol;
veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina;
15 vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; y
estimalamer zinostatina.

Segundos agentes específicos incluyen, pero no se
limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de
apoptosis en células de mieloma múltiple (tal como, por
20 ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina,
etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®),
remicade, docetaxel, celecoxib, melfalan, dexametasona
(Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino,
temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar,
25 carboplatina, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan,

62

metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracil, leucovorin, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferon alfa, interferon alfa pegilado (e.g., PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, liposomal
5 daunorubicina, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina
10 fosfato de sodio (Emcit®), sulindac, y etopósido.

En otra modalidad, los ejemplos de los segundos agentes específicos de acuerdo a las indicaciones para tratarse, prevenirse o manejarse pueden encontrarse en las siguientes referencias, todas de las cuales se incorporan
15 aquí en su totalidad: patentes norteamericanas números 6,281,230 y 5,635,517; publicaciones norteamericanas nos. 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228 y 2005/0143344 y solicitud
20 provisional norteamericana no. 60/631,870.

Ejemplos de los segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo del dolor incluyen, pero no se limitan a, terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor tal
25 como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos,

68

ansiolíticos, bloqueadores de canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, anti-inflamatorios, inhibidores cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticoesteroides, oxígeno hiperbárico, cetamina, otros agentes anestéticos, antagonistas NMDA y otros terapéuticos encontrados, por ejemplo, en la *Physician's Desk Reference* 2003. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a,

5 acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentin (Neurontin®), fenytoin (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvin, pentonio,

15 alendronato, difenhidramida, guanetidina, cetorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaina, lidocaina, acetanrinofen, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina

20 (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropion (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina,

9

vioxx, ziconotida, cetamina, dextrometorfan, benzodiazepinas, baclofen, tizanidina y fenoxibenzamina.

Ejemplos de los segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de degradación macular y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neutrotrófico, un regulador de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio o un compuesto de antiangiogénesis, o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferon-2a, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina, lucentis, lutetio, 9-fluoro-11, 21-dihidroxi-16, 17-1-metiletilidinebis(oxi)pregna-1,4-diene-3,20-diona, latanoprost (véase Patente Norteamericana No. 6,223,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina, y sus derivados, macrolidos, metronidazol (Patentes Norteamericanas Nos. 6,218,369 y 6,015,803), geniesteina, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeina, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteina, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biochanina A, formononetina (Patente Norteamericana No. 6,001,368), acetomida de triamcinolona, dexametasona (Patente Norteamericana No. 5,770,589),

70

talidomida, glutatona (Patente Norteamericana No. 5,632,984)
factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF), factor de
crecimiento de transformación B (TGF- β), factor neurotrófico
derivado del cerebro (BDNF), factor activador plasminogen
5 tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531
(Eli Lilly, Miravant, e implante de RETISERT (Bausch & Lomb)).
Todas las referencias citadas aquí se incorporan en su
totalidad para referencias.

Ejemplos de los segundos agentes activos que pueden
10 utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de las
enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a,
quereatolíticos, retinoides, ácidos de α -hidroxi,
antibióticos, colágeno, toxinas de botulino, interferón,
esteroides, y agentes inmunomoduladores. Ejemplos específicos
15 incluyen, pero no se limitan a 5-fluorouracil, masoprocol,
ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico,
lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína,
antibióticos, colágeno, toxinas de botulino, interferón,
corticoesteroides, ácido transretinoico y colágenos tales
20 como colágeno placentar humano, colágeno placentar animal,
Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm,
Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Ejemplos de los segundos agentes activos que pueden
utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de
25 hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen,
pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos

cardiacos, bloqueadores de canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes de reducción de lípido, inhibidores de tromboxano y otros terapéuticos conocidos para reducir la presión arterial pulmonar. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a warfarina (Coumadin®), a diurético, a glicósido cardíaco, digoxin-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (e.g., prostaglandina 12 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatin (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®, irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra®).

Ejemplos de los segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no se limitan a antraciclina, platino, agente de alquilación, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, taxotere, irinotecan, capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, liposomal daunorubicina, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-

CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Ejemplos de los segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos parasíticos incluyen, pero no se limitan a cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiclina, clindamicina, nefloquina, alofantrina, primaquina, hidroxiclороquina, proguanil, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, niflurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (por ejemplo, estiboglucuronato de sodio), interferón gama, itraconazol, una combinación de promastigotes inactivos y BCG, leucovorin, corticoesteroides, sulfonamida, espiamicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxasol.

Ejemplos de los segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a antibióticos (terapéutico o profiláctico) tal como, pero no limitados a ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporina, estreptomina, canamicina, y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitados a, amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirin; inmunoglobulina; plasma;

fármacos mejoradores inmunológicos tales como, pero no limitados a, levami sol e isoprinosina; biológicos tales como pero no limitados a gammaglobulina, factor transfer, interleucinas, e interferones, hormonas tales como, pero no limitadas a, tímico: y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitados a estimuladores celulares B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- α), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG no metilados, y vacunas (por ejemplo, vacunas virales y de péptido tumoral).

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos del SNC, incluyen pero no se limitan a: opioides; un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero sin limitarse a, Levodopa, L-DORA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, y Simetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero sin limitarse a, iproniazid, clorgilina, fenelzina e isocarboxazid; un inhibidor de COMT, tal como, pero sin limitarse a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero sin limitarse a, saliclato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de

74

meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxim, endrofonio, piridostigmina, y demecario; un
5 agente anti-inflamatorio, tal como, pero sin limitarse a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofen, ketoprofen, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, salís de oro,
10 Inmunoglobulina Rho-D, micofenilato mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico,
15 meclofenamato sódico, toimetina, ketorolac, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina,
20 metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero sin limitarse a, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron,
25 granisetron, hidroxizina, acetil-leucina monoetanolamina,

alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, scopolamina, sulpirida, 5 tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de los segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de lesiones y síndromes relacionados con el SNC, incluyen pero no se 10 limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en 15 pacientes con lesiones/daño en el SNC y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metilprenisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, incluye pero no se limita a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, 20 celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofen, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, 25 daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico,

76

salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, pero no se limita a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, el cual comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero sin limitarse a, manitol, furosemida, glicerol, y urea.

Ejemplos de un segundo agente activo que puede usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluidos, aunque sin limitarse a, agentes antidepresivo tricíclico, un inhibidor de recaptación de serotonina selectivo, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente de bloqueo de canal sódico, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide,

un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en la terapia del sueño. Ejemplos específicos incluyen, aunque no se limitan a, Neurontin, oxicontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Simetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonima, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxim, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina,

76

sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido
mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolac,
diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam,
meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam,
5 fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina,
apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro,
auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid,
sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros
glucocorticoides, metoclopromida, domperidona,
10 proclorperazina, prometazina, clorpromazina,
trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina,
acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron,
benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina,
cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron,
15 meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo,
pipamazina, scopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol,
tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, y una mezcla de
los mismos.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden
20 utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de
hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, aunque
no se limitan a: interleucinas, tal como IL-2 (incluyendo IL-
II recombinante ("rIL2") y canarypos IL-2), IL-10, IL-12 e
IL-18; interferones tal como interferón alfa-2a, interferón
25 alfa-2b, interferón alfa-n1; interferón alfa-n3, interferón

79

beta-I a, e interferón gamma-I b; y G-CSF; hidroxurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; hidroxurea; HEMOXINTM (NIPRISANTM; véase la Patente Norteamericana No. 5,800,819); antagonistas del canal de Gardos tal como
5 clotrimazol y derivados de triarilmetano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de sangre tal como HemospanTM o HemospanTM PS (Sangart).

La administración de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato,
10 clatrato, estereoisómero o profármaco del mismo, y los segundos agentes activos a un paciente puede tener lugar simultánea o secuencialmente por la misma o diferentes rutas de administración. La aplicabilidad de una ruta particular de administración empleada para un agente particular activo
15 dependerá del agente activo mismo (por ejemplo, ya sea que pueda administrarse oralmente sin descomponerse antes de entrar al flujo sanguíneo) y la enfermedad que se trata. Una de la administración para compuestos proporcionada en la presente es la oral. Las rutas de administración para los
20 segundos agentes o ingredientes activos se conocen por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Véase por ejemplo, *Physicians' Desk Reference* (60^a edición, 2006).

En una modalidad, el segundo agente activo se administra intravenosa o subcutáneamente y una vez o dos
25 veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a

80

aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a
aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a
aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a
aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo
5 agente activo dependerá del agente específico utilizado, el
tipo de enfermedad que se trata o se maneja, la severidad y
etapa de la enfermedad y la o las cantidades de compuestos
proporcionadas en la presente y cualesquiera agentes activos
adicionales opcionales administrados simultáneamente al
10 paciente.

Como se discute en la presente en alguna otra
parte, se abarca también un método para reducir, tratar y/o
prevenir efectos adversos o indeseados asociados con terapia
convencional incluyendo, aunque sin limitarse a, cirugía,
15 quimioterapia, terapia por radiación, terapia hormonal,
terapia e inmunoterapia biológica. Los compuestos
proporcionados en la presente y otros ingredientes activos
pueden administrarse a un paciente antes de, durante o
después de la aparición del efecto adverso asociado con
20 terapia convencional.

4.4 Terapia Cíclica

En ciertas modalidades, los agentes profiláctico o
terapéutico proporcionados en la presente se administran
25 cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la

61

administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguida por un descanso (es decir, la interrupción de la administración) durante un periodo de tiempo, y repitiendo esta administración secuencial. La terapia cíclica puede
5 reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evita o reduce los efectos secundarios de una de las terapias y/o mejora la eficacia del tratamiento.

Por consiguiente, en una modalidad, se administra un compuesto proporcionado en la presente de manera diaria en
10 una sola dosis o dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un periodo de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La terapia cíclica además permite la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación que se incrementan. De este modo, otra modalidad
15 abarca la administración de un compuesto proporcionado en la presente para más ciclos que son típicos cuando se administra solo. En aún otra modalidad, se administra un compuesto proporcionado en la presente para un número mayor de ciclos que podría causar típicamente toxicidad limitante de la
20 dosis, en un paciente a quien un segundo ingrediente activo no será administrado tampoco.

En una modalidad, se administra un compuesto proporcionado en la presente de manera diaria y continuamente durante tres o cuatro semanas en una dosis de aproximadamente
25 0.1 mg a aproximadamente 500 mg por día, seguida por un

42

descanso de una o dos semanas. En otras modalidades, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, seguida por un descanso.

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

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

43

4.5 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIS

Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en la preparación de formas de dosis unitarias, sencillas, individuales. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis proporcionadas en la presente comprenden un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero, clatrato o profármaco del mismo. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis pueden además comprender uno o más excipientes.

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

Las formas de dosis unitarias sencillas proporcionadas en la presente son adecuadas para administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intra-arterial), tópica (por ejemplo, gotas para los ojos o preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Ejemplos de formas de dosis incluyen, aunque no se limitan a: tabletas; comprimidos oblongos; cápsulas, tal como cápsulas de gelatina elástica suave; obleas; trociscos;

64

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

La composición, forma y tipo de formas de dosis variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosis utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades más grandes de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosis utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosis parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosis oral se utilice para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las cuales formas de dosis específicas se utilizan variarán entre sí serán fácilmente aparentes para

43

aquellos expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª edición, Mack Publishing, Easton PA (2000).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas y formas de dosis comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos para aquellos expertos en la técnica de farmacia, y los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados se proporcionan en la presente. Ya sea que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o una forma de dosis depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitarse, la forma en la cual la forma de dosis será administrada a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosis oral tal como tabletas pueden contener excipientes no aptos para su uso en formas de dosis parenterales. La aplicabilidad de un excipiente particular puede también depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosis. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede acelerarse por algunos excipientes tal como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosis que contienen poca, si hay, lactosa a

gb

diferencia de los mono o disacáridos. Como se utiliza en la presente, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de la lactosa presente, si la hay, es insuficiente para incrementar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

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

También se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosis que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición del agua (por ejemplo, 5%) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida de estantería o la estabilidad de formulaciones con el paso del tiempo. Véase por ejemplo, Jens T. Cartensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Edición, Marcel

67

Dekker, NY, NY, 1995, pp.379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. De este modo, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran trascendencia ya que la humedad del suelo y/o la humedad ambiental se encuentran comúnmente durante la fabricación, manejo, empaçado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosis pueden prepararse utilizando humedad anhidra o baja que contiene ingredientes y condiciones de baja humedad del suelo o baja humedad ambiental. 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 anhidros si el contacto sustancial con la humedad del suelo y/o la humedad ambiental durante la fabricación, empaçado y/o almacenamiento se espera.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras, en una modalidad, se empaçan utilizando materiales conocidos para evitar la exposición al agua de manera que puedan incluirse en equipos de formularios adecuados. Ejemplos de empaçado adecuado incluyen, aunque no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, envases de dosis unitarias (por ejemplo, frascos), blísters, envases de

CB

tiras de esfuerzo.

Se proporcionan también composiciones farmacéuticas y formas de dosis que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad por la cual se descompondrá un
5 ingrediente activo. Tales compuestos, los cuales son referidos en la presente como "estabilizadores" incluyen, aunque no se limitan, a antioxidantes tal como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal.

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

En otras modalidades, las formas de dosis comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1
25 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a

89

aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a
aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a
aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica
del segundo agente activo dependerá del agente específico
5 utilizado, las enfermedades o trastornos que se tratan o
manejan y la o las cantidades de un compuesto proporcionado
en la presente, y cualesquiera agentes activos adicionales,
opcionales administrados simultáneamente al paciente.

10

4.5.1. FORMAS DE DOSIS ORALES

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas
para administración oral pueden proporcionarse como formas de
dosis discretas, tal como, aunque sin limitarse a, tabletas
(por ejemplo, tabletas masticables), comprimidos oblongos,
15 cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes con sabor). Tales
formas de dosis contienen cantidades predeterminadas de
ingredientes activos, y pueden prepararse por métodos de
farmacia bien conocidos para aquellos expertos en la técnica.
Véase generalmente, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a.
20 Edición, Mack Publishing, Easton PA (2000).

Las formas de dosis orales proporcionadas en la
presente se preparan combinando los ingredientes activos en
una mezcla íntima con por lo menos un excipiente de acuerdo
con técnicas de combinación farmacéutica convencionales. Los
25 excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas

90

dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas de dosis líquidas orales o en aerosol incluyen, aunque no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosis orales sólidas (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, aunque no se limitan a almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes de desintegración.

En una modalidad, las formas de dosis orales son tabletas o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otra modalidad, las tabletas pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándares. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosis se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego conformando el producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, una tableta puede prepararse por compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma libre tal como polvo o gránulos, mezclarse con un excipiente. Las tabletas moldeadas

91

pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que pueden utilizarse en formas de dosis orales proporcionadas en la presente incluyen, aunque no se limitan a aglutinantes, rellenos, desintegrantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosis incluyen, aunque no se limitan a, almidón de maíz, almidón de papa u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tal como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pre-gelatinizada, hidroxipropil metilcelulosa (por ejemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, aunque no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio vendida como

92

AVICEL RC-581. Excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad, adecuados incluyen AVICEL-PH-103TM y Almidón 1500 LM.

Ejemplos de rellenos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosis proporcionadas en la presente incluyen, aunque no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas, en una modalidad, se presenta de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosis.

Pueden utilizarse desintegrantes en las composiciones para proporcionar tabletas que se desintegran cuando se exponen al ambiente acuoso. Las tabletas que contiene demasiado desintegrante pueden desintegrarse en el almacenaje, mientras aquellas que contienen poco no se desintegran a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. De este modo, una cantidad suficiente de desintegrante que ni es demasiada, ni poca para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos puede utilizarse para formar formas de dosis orales sólidas. La cantidad de desintegrante utilizado varía con base en el tipo de formulación, y es fácilmente perceptible para

93

aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso del desintegrante, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso del desintegrante.

Los desintegrantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosis incluyen, aunque no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón de papa o de tapioca, otros almidones, almidón pre-gelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de las mismas.

Los lubricantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosis incluyen, aunque no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricado por

94

W.R. Grace Co., de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (fabricado por Degusta Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los mismos.

5 Si se utilizan en absoluto, los lubricantes pueden utilizarse en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosis dentro de las cuales se incorporan.

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

4.5.2 FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

15 Los ingredientes activos tal como los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son bien conocidos para aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Ejemplos incluyen, aunque no se limitan a,

20 aquellos descritos en las Patentes Norteamericanas Nos.:
3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719;
5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543;
5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108;
5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855;
25 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363;

95

6,264,970; 6,627,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548;
6,613,358; 6,699,500 cada una de las cuales se incorpora para
referencia en la presente. Tales formas de dosis pueden
utilizarse para proporcionar una liberación lenta o
5 controlada de uno o más ingredientes activos utilizando, por
ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices
poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos,
recubrimientos de capas múltiples, micropartículas,
liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para
10 proporcionar el perfil de liberación deseada en proporciones
variables. Las formulaciones de liberación controlada
adecuadas conocidas por aquellos de experiencia ordinaria en
la técnica, incluyendo aquellas descritas en la presente,
pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los
15 ingredientes activos proporcionados en la presente. De este
modo, las composiciones proporcionadas abarcan formas de
dosis unitarias sencillas adecuadas para administración oral
tal como, aunque sin limitarse a tabletas, cápsulas, cápsulas
de gelatina, y comprimidos oblongos que se adaptan para
20 liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación
controlada tienen un propósito común de mejorar la terapia
sobre aquella lograda por sus contrapartes no controladas.
Idealmente, el uso de una preparación de liberación
25 controlada óptimamente diseñada en el tratamiento médico se

96

caracteriza por un mínimo de sustancia medicamentosa que se emplea para curar o controlar la condición en una cantidad mínima de tiempo. Ventajas de formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, la frecuencia reducida de dosis y la obediencia incrementada el sujeto. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden utilizarse para afectar el tiempo del inicio de acción u otras características, tal como los niveles sanguíneos del fármaco, pueden de este modo afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad del fármaco (ingrediente activo) que produce prontamente el efecto terapéutico deseado, y la liberación gradual y continua de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel del efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo prolongado de tiempo. Con el fin de mantener este constante nivel de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse desde la forma de dosis a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta desde el cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse por varias condiciones incluyendo, aunque sin limitarse a pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

En ciertas modalidades, el fármaco puede

administrarse utilizando una infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una modalidad, puede utilizarse una bomba (véase, Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra modalidad, los materiales poliméricos pueden utilizarse. En aún otra modalidad, el sistema de liberación controlada puede colocarse en un sujeto en un sitio apropiado determinado por un practicante de experiencia, es decir, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión por Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)). El ingrediente activo puede dispersarse en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, polivinilcloruro plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobuteno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-vinilacetato, cauchos de silicona, poldimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos tal como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polivinilalcohol reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado, reticulado, que está

96

rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etileno, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxano, caucho de neopreno, polietileno clorado, 5 cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de ionómero de polietileno, cauchos de epiclorhidrina de caucho de butilo, copolímero de 10 etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El ingrediente activo que se propaga a través de la membrana polimérica externa en una etapa para controlar la 15 velocidad de liberación. El porcentaje del ingrediente activo en tales composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica de las mismas, así como las necesidades del sujeto.

20

4.5.3. FORMAS DE DOSIS PARENTERALES

Las formas de dosis parenterales pueden administrarse a pacientes por varias rutas incluyendo, aunque sin limitarse a subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular e intra-arterial. En algunas 25 modalidades, la administración de una forma de dosis

99

parenteral eluden las defensas naturales del paciente contra contaminantes, y de este modo, en estas modalidades, las formas de dosis parenterales son estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente.

5 Ejemplos de formas de dosis parenterales incluyen, aunque no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

10 Vehículos adecuados que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosis parenterales son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen, aunque no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tal como, aunque sin limitarse a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de
15 Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio e Inyección de Ringer Lactata; vehículos miscibles en agua tal como, aunque sin limitarse a alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tal como, aunque sin limitarse a aceite de maíz,
20 aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la
25 presente pueden también incorporarse en la forma de dosis

100

parenterales. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados pueden utilizarse para incrementar la solubilidad de un compuesto proporcionado en la presente. Véase por ejemplo, la Patente Norteamericana No. 5,134,127, la cual se incorpora en la presente para referencia.

4.5.4 FORMAS DE DOSIS TÓPICA Y MUCOSAL

Las formas de dosis tópica y mucosal proporcionadas en la presente incluyen, aunque no se limitan a aspersiones, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas para alguien de experiencia en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16^a, 18^a y 20^a ediciones, Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 y 2000); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4^a edición, Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosis adecuadas para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

Excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosis tópicas y mucosales abarcadas en la presente son bien conocidas por aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al cual una composición farmacéutica dada o forma de dosis será

101

aplicada. En una modalidad, los excipientes incluyen, aunque no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, los cuales no son tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Pueden agregarse también hidratantes o humectantes a composiciones farmacéuticas y formas de dosis. Ejemplos de ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16^a, 18^a y 20^a eds., Mack Publishing Easton PA (1980, 1990 y 2000).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosis puede también ajustarse para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. También, la polaridad de un portador solvente, su resistencia iónica, o tonicidad pueden ajustarse para mejorar el suministro. Los compuestos tal como estearatos pueden también agregarse a composiciones farmacéuticas o formas de dosis para alterar el comportamiento hidrofílico o lipofílico de uno o más ingredientes activos de manera que se mejora el suministro. En otras modalidades, los estearatos pueden servir como un vehículo lípido para la formulación, como un agente emulsionante o tensoactivo, o como un agente que mejora el suministro o que mejora la penetración. En otras modalidades, sales, solvatos, profármacos, clatratos o estereoisómeros de

los ingredientes activos pueden utilizarse para ajustar además las propiedades de la composición resultante.

4.6 EQUIPOS

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

En una modalidad, un equipo comprende una forma de dosis de un compuesto proporcionado en la presente. Los equipos pueden además comprender ingredientes activos tal como oblimersen (Genasense®), melfalán, G-CSF, GM-CSF, EPO,
15 topotecán, dacarbazina, irinotecán, toxotere, IFN, inhibidor COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacino, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretinoína, ácido 13 cis-retinoico o un mutante farmacológicamente activo o derivado del mismo, o una combinación de los mismos. Ejemplos de
20 ingredientes activos adicionales incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos en la presente (véase por ejemplo, la Sección 4.3).

En otras modalidades, los equipos pueden además comprender dispositivos que se utilizan para administrar los
25 ingredientes activos. Ejemplos de tales dispositivos

103

incluyen, aunque no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

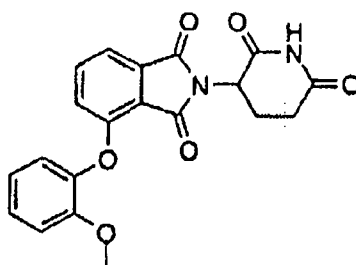
Los equipos pueden además comprender células o sangre para transplante así como vehículos farmacéuticamente
5 aceptables que pueden utilizarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe ser reconstituida para administración parenteral, el equipo puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el cual el
10 ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuada para administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tal como,
15 aunque sin limitarse a Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y de Cloruro de Sodio e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles en agua tal como, aunque sin limitarse a alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y
20 vehículos no acuosos tal como, aunque sin limitarse a aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

104

Ciertas modalidades de la materia objeto reclamada se ilustran por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

5 2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(2-metoxi-fenoxi)-isoindol-
1,3-diona



10

Etapa 1:

Se agregó yoduro de metilo (30.2 g, 213 mmoles) a una mezcla agitada de ácido 3-nitroftálico (15.0 g, 71.0 mmoles) y bicarbonato de sodio (23.9 g, 284 mmoles) en DMF
15 (150 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó entonces en un baño de aceite colocado a 60°C durante 4 horas. La mezcla se vertió entonces en 700 mL de agua helada. Después que el hielo se fundió, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL) y las fases orgánicas se
20 lavaron con agua (7 x 500 mL), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, proporcionando 16.2 g de dimetiléster del ácido 3-nitroftálico como un sólido amarillo pálido, en 95% de rendimiento; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.95 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (m, 2H).

25

105

Etapa 2

Se enfrió a 0°C una mezcla de 3:1 de etanol-HCl concentrado (200 mL) y luego se agregó dimetiléster del ácido 3-nitroftálico (15.0 g, 62.8 mmole). Manteniendo el enfriamiento, se agregó en porciones cloruro de estaño(II) (70.8 g, 314 mmole), durante un periodo de 15 minutos. Después de la terminación de la adición, el baño de enfriamiento se removió y la agitación prosiguió a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se neutralizó por la adición de bicarbonato de sodio sólido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL) y los extractos combinados se lavaron con agua (5 x 250 mL), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, proporcionando 11.3 g del dimetiléster del ácido 3-aminoftálico como un sólido amarillo, en 86% de rendimiento; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.20 (br, 2H), 6.78 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

20

Etapa 3:

Se enfrió a 0°C una solución del dimetiléster del ácido 3-aminoftálico (9.5 g, 45.4 mmole) en 1:1 de agua-HCl concentrado (300 mL); durante el enfriamiento, se formó un precipitado. Se agregó entonces lentamente una solución de NaNO₂ (3.5 g, 50.0 mmole) en 10 mL de agua, manteniendo la

25

106

temperatura entre 0-5°C en toda la adición. Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos antes de agregar una solución de KI (11.3 g, 68.3 mmoles) en 30 mL de 1:1 de agua-HCl concentrado. La solución se agregó toda a la vez, y luego el matraz de reacción se transfirió inmediatamente a un baño de aceite pre-calentado a 65°C. La mezcla se agitó con calentamiento durante 10 minutos, y luego se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 150 mL), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, y el residuo se lleva a cromatografía utilizando un gradiente de hexanos-acetato de etilo. El producto, el cual se eluyó en 17:3 de hexanos-acetato de etilo, fue un sólido púrpura claro, y luego se trituro con hexanos, se filtró y se secó para dar 9.7 g (67%) de dimetiléster del ácido 3-yodoftálico, como un sólido incoloro; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.90 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

20 Etapa 4:

Se calentó a reflujo y se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos una mezcla de guaiacol (0.77 g, 6.2 mmoles), bromuro de cobre (I) (0.89 g, 6.2 mmoles) e hidruro de sodio (0.3 g de una dispersión al 60%, 7.5 mmoles) en 100 mL de piridina. Se agregó dimetiléster del ácido 3-

25

107

yodoftálico (2.0 g, 6.2 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió por la adición de NH_4Cl saturado (15 mL). Se removieron los materiales volátiles bajo presión reducida. El residuo se dividió entre HCl acuoso diluido (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso diluido (2 x 100 mL), Na_2CO_3 saturado (2 x 100 mL), de nuevo con HCl acuoso diluido (2 x 100 mL) y finalmente con agua (100 mL) y se evaporaron. La cromatografía en un gradiente de hexanos-acetato de etilo proporcionó 0.75 g del dimetiléster del ácido 3-(2-metoxi-fenoxi)-ftálico, eluyendo a 25-30% de acetato de etilo, en 38% de rendimiento; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.79 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H).

Etapa 5:

Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla de dimetiléster del ácido 3-(2-metoxi-fenoxi)-ftálico (0.75 g, 2.4 mmoles) y 3N NaOH en etanol (100 mL). La mezcla se enfrió y el solvente se removi6 bajo vacío. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL), acidificó (HCl), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75

108

mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 75 mL), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron, proporcionando 0.53 g de ácido 3-(2-metoxi-fenoxi)-ftálico, en 78% de rendimiento; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.76 (s, 3H), 6.82 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

Etapas 6:

Se calentó a reflujo durante 16 horas una mezcla del ácido 3-(2-metoxi-fenoxi)-ftálico (0.51 g, 1.8 mmoles) y clorhidrato de *rac*- α -aminoglutarimida (0.29 g, 1.8 mmoles) en piridina (10 mL). La mezcla se enfrió y se evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 100 mL) y agua (100 mL), y se evaporó. El residuo se llevó a cromatografía utilizando un gradiente de CH_2Cl_2 -metanol, eluyendo el compuesto del título en 95:5 de CH_2Cl_2 -metanol, 0.59 g en 88% de rendimiento; mp 223-225°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9 x 150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 40/60 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ H_2PO_4 , 6.06 (99.46%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.06-2.11 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 5.15 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 21.9,

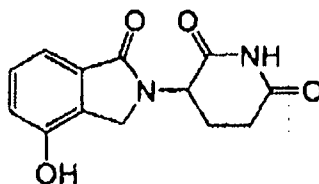
109

31.0, 48.9, 55.7, 113.7, 116.5, 116.7, 120.7, 121.5, 122.3, 127.2, 133.3, 137.0, 141.3, 151.2, 154.7, 165.0, 166.6, 170.0, 172.8; Análisis Calculado para $C_{20}H_{16}N_2O_6$: C, 63.16; H, 4.24; N, 7.37. Encontrado: C, 63.00; H, 4.24; N, 7.29.

5

Ejemplo 2

2-(4-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona



10

Se cargó 250 mL de 3N-RBF con 3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y H_2O (10 vol) y se enfrió a 0-5°C. Se agregaron $NaNO_2$ (1.1 equivalentes) y HCl (1.1 equivalentes), y la mezcla se agitó durante 30 minutos.

15 La mezcla se calentó entonces a 75-80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó *in vacuo* (18 horas, 35-40°C). El producto sin purificar se purificó por HPLC prep (Condiciones: Columna C18 Symmetry, 90:10 H_2O : MeCN isocrático, caudal de 60 mL/min, tiempo de retención del producto ~30 minutos) para dar un sólido blanquecino (240 mg, 2.4%, 99.5 HPLC AP); p.f. 296.39°C; HPLC: columna Hypersil DBS C8 5 m, 250 x 4.6 mm, 35°C; gradiente de 99:1 a 85:15 $CH_3CN/10$ mM de KH_2PO_4 acuoso, 1.0 mL/min durante 20 minutos; 7.60 minutos, 99.5% AP a 210/240 nm; ^1H -NMR ($DMSO-d_6$): 10.97 (1H, br s), 10.11 (1H, br s), 7.34

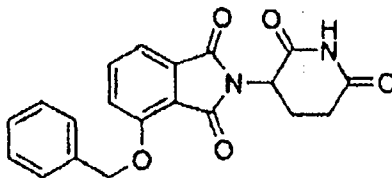
20

25

(1H, t), 7.17 (1H, d), 7.03 (1H, d), 5.09 (1H, dd), 4.25 (2H, dd), 2.97-2.85 (1H, m), 2.62-2.36 (2H, m), 2.03-1.96 (1H, m) ppm; ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 172.85, 171.04, 168.27, 152.55, 133.41, 129.44, 127.94, 117.97, 113.71, 51.59, 45.09, 31.22, 22.42 ppm; LC-MS ES⁺ (M+1) 261; CHN-Análisis Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 60.00%; H, 4.65%; N, 10.76%. Encontrado: C, 59.54%; H, 4.88%; N, 10.48%.

Ejemplo 3

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



Etapa 1:

15 Se llevó a reflujo durante 3 horas una mezcla de anhídrido 3-hidroxiftálico (4.96 g, 30.2 mmoles) en metanol (60 mL), se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo y el bicarbonato de sodio (7.11 g, 84.6 mmoles) se suspendieron en DMF (40 mL). Se
20 agregó yodometano (4.53 mL, 72.5 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. El solvente se removió bajo vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo (120 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL) y se evaporó. El residuo se llevó a
25 cromatografía utilizando un gradiente de hexanos-acetato de

etilo, eluyendo el producto en 6:4 de hexanos-acetato de etilo, 4.83 g del dimetiléster del ácido 3-hidroxi-ftálico, en 76% de rendimiento; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.97 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 10.58 (s, 1H).

Etapla 2:

Se agregaron carbonato de potasio (1.78 g, 12.9 mmoles) y bromuro de bencilo (0.92 mL, 7.7 mmoles) a una solución agitada del dimetiléster del ácido 3-hidroxi-ftálico (1.35 g, 6.40 mmoles) en DMF (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se extinguió con agua fría (60 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (MgSO_4) y el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se llevó a cromatografía utilizando un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo el producto a 7:3 de hexanos-acetato de etilo, 1.66 g del dimetiléster del ácido 3-benciloxi-ftálico, en 86% de rendimiento; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 6H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

Etapla 3:

Se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a

112

temperatura ambiente una mezcla del dimetiléster del ácido 3-benciloxi-ftálico (1.64 g, 5.50 mmoles) y 3N NaOH (50 mL) en etanol (100 mL). El solvente se removió bajo vacío y el residuo se disolvió en agua (100 mL), se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) y se acidificó con 6N HCl a pH 1-2. El precipitado se filtró y se lavó con agua (100 mL) para dar el ácido 3-benciloxi-ftálico como un sólido blanco (1.10 g, 74% de rendimiento); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 5.20 (s, 2H), 7.29-7.51 (m, 8H), 13.02 (br, 2H).

10

Etapa 4:

Se calentó a reflujo durante 4 horas una mezcla del ácido 3-benciloxi-ftálico (1.08 g, 4.00 mmoles) y clorhidrato de *rac*-α-aminoglutarimida (0.65 g, 4.0 mmoles) en piridina (10 mL). La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con HCl acuoso diluido (100 mL). La fase orgánica se combinó con el precipitado insoluble y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo (100 mL), se filtró, se lavó con acetato de etilo adicional (50 mL), y se secó para dar el compuesto del título (1.66, 86% de rendimiento); pf 238-240°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9 x 150 mm, 5µm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0.1% H₂PO₄, 7.23 (96.71%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.99-2.08 (m, 1H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 1H), 5.10 (dd, J =

20

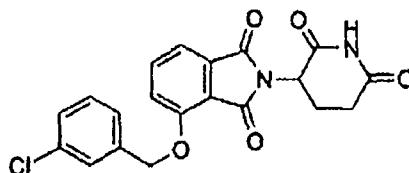
25

113

12.6 Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.32-7.53 (m, 6H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 11.12 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22.0, 30.9, 48.8, 70.0, 115.6, 116.6, 120.2, 127.3, 128.0, 128.5, 133.3, 136.2, 137.0, 155.5, 165.3, 166.8, 169.9, 172.8; Análisis Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 65.93; H, 4.43; N, 7.69. Encontrado: C, 65.54; H, 4.35; N, 7.63.

Ejemplo 4

10 **4-(3-Cloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona**



15 Etapa 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido 3-hidroxiftálico (1.3 g, 6.3 mmoles) en acetona (20 mL) y carbonato de potasio (2.1 g, 15.2 mmoles) se agregó bromuro de 3-clorobencilo (1.0 mL, 7.6 mmoles) y se llevó a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía de columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar el dimetiléster del ácido 3-(3-cloro-benciloxi)-ftálico (1.9 g, 92% de

20

25

114

rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

5 Se llevó a reflujo durante dos horas una solución del dimetiléster del ácido 3-(3-cloro-benciloxi)-ftálico (1.9 g, 5.8 mmoles) en alcohol reactivo (100 mL) e hidróxido de sodio 3N (60 mL). La solución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con cloruro de metileno
10 (3 x 100 mL) luego se acidificó en un pH de alrededor de 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron y concentraron para dar el ácido 3-(3-cloro-benciloxi)-ftálico como un sólido blanquecino (1.6 g,
15 87% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

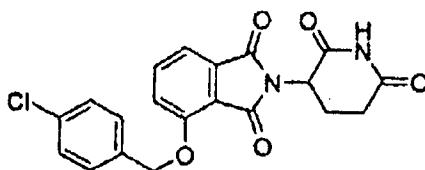
20 Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla del ácido 3-(3-cloro-benciloxi)-ftálico (1.6 g, 5.1 mmoles), clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (0.87 g, 5.3 mmoles) en piridina. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(3-cloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-
25 piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco

115

(0.74 g, 37% de rendimiento); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 6.44 min (99.8%); mp, 249-251°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.02-2.07 (m, 1H, CHH), 2.54-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.91 (m, 1H, CHH), 5.12 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.39 (s, 2H, CH₂), 7.40-7.87 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21.96, 30.92, 48.77, 69.05, 115.72, 116.69, 120.10, 125.65, 126.85, 127.84, 130.42, 133.18, 133.26, 137.07, 138.76, 155.19, 165.32, 166.74, 169.89, 172.75. Análisis Calculado Para C₂₀H₁₅N₂O₅Cl +0.1 H₂O: C, 59.96; H, 3.82; N, 6.99; Cl, 8.85. Encontrado: C, 59.93; H, 3.54; N, 6.91; Cl, 9.00.

Ejemplo 5

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



Etapas 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido 3-hidroxiftálico (1.3 g, 6.3 mmoles) en acetona (20 mL) y carbonato de potasio (2.6 g, 19 mmoles) se agregó cloruro de 4-clorobencilo (1.1 g, 6.6 mmoles) y se llevó a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (150 mL) y se

116

lavó con agua (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se
secaron, concentraron y purificaron por cromatografía en
columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar el dimetiléster
del ácido 3-(4-cloro-benciloxi)-ftálico (2.3 g, 110% de
5 rendimiento sin purificar). El producto se utilizó en la
siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

Se llevó a reflujo durante dos horas una solución
10 del dimetiléster del ácido 3-(4-cloro-benciloxi)-ftálico (2.2
g, 6.3 mmoles) en alcohol reactivo (100 mL) e hidróxido de
sodio 3 N (60 mL). La solución se evaporó y el residuo se
disolvió en agua (100 mL) y se lavó con cloruro de metileno
(3 x 100 mL) luego se acidificó en un pH de alrededor de 4.
15 La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100
mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x
100 mL), se secaron y concentraron para dar el ácido 3-(4-
cloro-benciloxi)-ftálico como un sólido blanquecino (1.9 g,
98% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente
20 etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

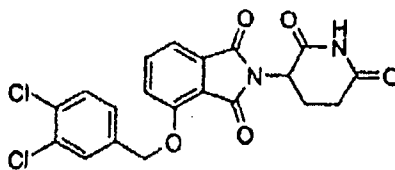
Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla del
ácido 3-(4-cloro-benciloxi)-ftálico (1.9 g, 6.2 mmoles),
25 clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (1.1 g, 6.5 mmoles) en

117

piridina. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(4-cloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (1.2 g, 49% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 6.44 min (99.9%); mp, 239-241°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.00-2.07 (m, 1H, CHH), 2.54-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.95 (m, 1H, CHH), 5.12 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.38 (s, 2H, CH₂), 7.48-7.86 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.96, 30.91, 48.75, 69.18, 115.66, 116.65, 120.16, 128.50, 129.02, 132.52, 133.25, 135.22, 137.03, 155.27, 165.30, 166.74, 169.89, 172.75. Análisis Calculado Para C₂₀H₁₅N₂O₅Cl: C, 60.24; H, 3.79; N, 7.02; Cl, 8.89. Encontrado: C, 60.41; H, 3.63; N, 7.02; Cl, 8.72.

Ejemplo 6

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



Etapa 1:

Se agregó trietilamina (2.70 mL, 19.4 mmoles) a una mezcla del anhídrido 3-hidroxiftálico (3.00 g, 18.3 mmoles) y

118

clorhidrato de *rac*- α -aminoglutarimida (3.01 g, 18.3 mmoles) en DMF (60 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se agitó en CH₂Cl₂ (100 mL) durante 30 minutos y el solvente se removió bajo vacío. El residuo se agitó en agua (120 mL) durante 2 horas y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua (50 mL) y se secó. Se agregó 1,4-dioxano (200 mL), y la suspensión resultante se agitó durante 16 horas y se filtró; se reservó el material insoluble. El filtrado se trató con carbono decolorado (2 g) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento a 50°C, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtró se lavó con 1,4-dioxano (50 mL) adicional. El filtrado se combinó con el precipitado insoluble y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se trituroó con acetato de etilo (100 mL), se filtró y se secó para dar 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-hidroxi-isoindol-1,3-diona, 4.18 g, en 56% de rendimiento; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.99-2.06 (m, 1H), 2.45-2.61 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 1H), 5.08 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.2 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 11.19 (s, 1H).

Etapas 2:

Una mezcla de trifenilfosfina mantenida en polímero (1.46 g, ~ 4.4 mmoles) y alcohol 3,4-diclorobencílico (0.65

119

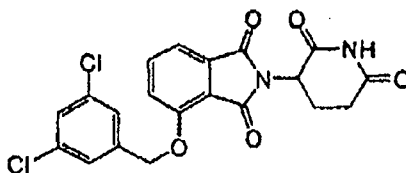
g, 3.6 mmoles) se agitó a THF (10 mL) a 0°C. Se mantiene la
mezcla de reacción a 0°C, una solución de
diisopropilazodicarboxilato (0.87 mL, 4.4 mmoles) en THF (2
mL) se agregó en gotas. Se agregó entonces como un sólido 2-
5 (2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-hidroxi-isoindol-1,3-diona (1.00
g, 3.60 mmoles), la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante
1 hora y luego a temperatura ambiente durante la noche. El
solvente se evaporó bajo vacío y el residuo se llevó a
cromatografía utilizando un gradiente de metanol-CH₂Cl₂,
10 eluyendo el producto en 95:5 de CH₂-Cl₂-metanol. Este material
se disolvió en acetato de etilo (150 mL) y se agregó agua
(100 mL). La fase orgánica se lavó entonces con 10% de
carbonato de sodio acuoso diluido (2 x 50 mL) y agua (3 x 50
mL). El solvente se removió bajo vacío y el sólido resultante
15 se trituroó con éter, se filtró y se secó para proporcionar el
compuesto del título como un sólido blanco (0.41 g, 26% de
rendimiento); mp245-247°C; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 x
150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.50
(99.78%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.02-2.07 (m, 1H), 2.45-2.62 (m,
20 2H), 2.82-2.96 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.4 Hz,
1H), 5.38 (s, 2H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz,
1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H), 11.12 (s,
1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22.0, 30.9, 48.8, 68.5, 115.9, 116.8,
120.1, 127.3, 129.0, 130.5, 130.8, 131.2, 133.3, 137.1,
25 137.5, 155.1, 165.3, 166.8, 169.9, 172.8; Análisis Calculado

120

para $C_{20}H_{14}N_2O_5Cl_2 + 0.3 H_2O$: C, 54.76; H, 3.35; N, 6.39.
Encontrado: C, 54.48; H, 3.07; N, 6.29.

Ejemplo 7

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



10 Etapa 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido 3-hidroxiftálico (0.5 g, 2.4 mmoles), (3,5-dicloro-fenil)-metanol (0.84 g, 4.8 mmoles) y trifenilfosfina mantenida en polímero (1.5 g, 4.8 mmoles) en THF (30 mL) en un baño de
15 hielo se agregó lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1.0 mL, 4.8 mmomles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (10 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea
20 (EtOac/Hexano) para dar el dimetiléster del ácido 3-(3,5-dicloro-benciloxi)-ftálico (0.42 g, 48% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Etapa 2:

121

Se llevó a reflujo durante dos horas una solución del dimetiléster del ácido 3-(3,5-dicloro-benciloxi)-ftálico (0.42 g, 1.2 mmoles) en alcohol reactivo (10 mL) e hidróxido de sodio 3 N (10 mL). La solución se evaporó y el residuo se
5 disolvió en agua (10 mL) y se lavó con cloruro de metileno (2 x 10 mL) luego se acidificó en un pH de alrededor de 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 mL), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(3,5-
10 dicloro-benciloxi)-ftálico como un sólido blanquecino (0.34 g, 88% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

15 Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla del ácido 3-(3,5-dicloro-benciloxi)-ftálico (0.3 g, 0.9 mmoles), clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (0.15 g, 0.92 mmoles) en piridina (10 mL). La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea
20 (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(3,5-dicloro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (0.30 g, 84% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 70/30 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.6 min (98.0%); mp, 278-2HPLC: Waters
25 Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50

122

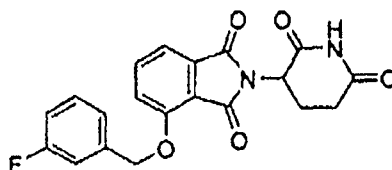
CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 6.44 min (99.9%); mp, 239-241°C; 80°C; ¹HNMR (DMSO-*d*₆) δ 2.01-2.08 (m, 1H, CHH), 2.54-2.63 (m, 2H, CH₂), 2.84-2.96 (m, 1H, CHH), 5.13 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.40 (s, 2H, CH₂), 7.50-7.89 (m, 6H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21.95, 30.92, 48.79, 68.37, 115.90, 116.79, 120.02, 125.58, 127.45, 133.25, 134.18, 137.14, 140.61, 154.93, 165.34, 166.73, 169.88, 172.73. Análisis Calculado Para C₂₀H₁₄N₂O₅Cl₂: C, 55.45; H, 3.26; N, 6.47; Cl, 16.37. Encontrado: C, 55.20; H, 3.13; N, 6.38; Cl, 16.63.

10

Ejemplo 8

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

15



Etapas 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido 3-hidroxiftálico (1.4 g, 6.7 mmoles) en acetona (30 mL) y carbonato de potasio (2.8 g, 20 mmoles) se agregó bromuro de 3-fluorobencilo (0.89 mL, 7.0 mmoles) y se llevó a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se

25

123

secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar el dimetiléster del ácido 3-(3-fluoro-benciloxi)-ftálico (2.4 g, 113% del rendimiento sin purificar). El producto se utilizó en la

5 siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

Se llevó a reflujo durante dos horas una solución del dimetiléster del ácido 3-(3-fluoro-benciloxi)-ftálico

10 (2.4 g sin purificar, 6.7 mmoles) en alcohol reactivo (100 mL) e hidróxido de sodio 3 N (60 mL). La solución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 mL) luego se acidificó en un pH de alrededor de 4. La mezcla resultante se extrajo con

15 acetato de etilo (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(3-fluoro-benciloxi)-ftálico como un sólido blanquecino (1.9 g, 101% de rendimiento sin purificar). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin

20 purificación adicional.

Etapa 3:

Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla del ácido 3-(3-fluoro-benciloxi)-ftálico (1.9 g, 6.7 mmoles),

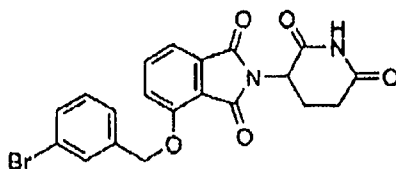
25 clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (1.2 g, 7.0 mmoles) en

124

piridina. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(3-fluoro-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (2.3 g, 89% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 2.22 min (99.9%); mp, 241-243°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.01-2.08 (m, 1H, CHH), 2.55-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.95 (m, 1H, CHH), 5.11 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.40 (s, 2H, CH₂), 7.15-7.87 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21.96, 30.92, 48.77, 69.11, 113.61, 113.90, 114.52, 114.80, 115.71, 116.70, 120.13, 122.96, 122.99, 130.49, 130.60, 133.25, 137.05, 139.08, 139.18, 155.21, 160.59, 163.81, 165.33, 166.74, 169.89, 172.73. Análisis Calculado Para C₂₀H₁₅N₂O₅F: C, 62.83; H, 3.95; N, 7.33; F 4.97. Encontrado: C, 62.72; H, 3.75; N, 7.27; F, 5.02.

Ejemplo 9

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



Etapas 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido

115

3-hidroxiftálico (1.3 g, 6.2 mmoles) en acetona (30 mL) y carbonato de potasio (2.5 g, 18.4 mmoles) se agregó bromuro de 3-bromobencilo (1.6 g, 6.4 mmoles) y reflujo durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre
5 agua (100 mL) y acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar el dimetiléster del ácido 3-(3-bromo-benciloxi)-ftálico (2.5 g, 109% de rendimiento sin
10 purificar). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

Se llevó a reflujo durante dos horas una solución
15 del dimetiléster del ácido 3-(3-bromo-benciloxi)-ftálico (1.9 g, 5.8 mmoles) en alcohol reactivo (100 mL) e hidróxido de sodio 3N (60 mL). La solución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 mL) luego se acidificó en un pH de alrededor de 4.
20 La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron y concentraron para dar el ácido 3-(3-bromo-benciloxi)-ftálico como un sólido blanquecino (2.5 g, 109% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa
25 sin purificación adicional.

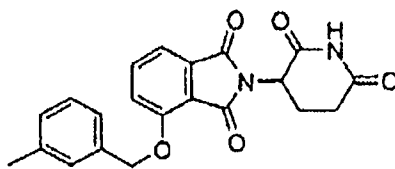
Etapa 3:

Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla del ácido 3-(3-bromo-benciloxi)-ftálico (2.4 g, 6.7 mmoles),
5 clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (1.2 g, 7.1 mmoles) en piridina. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-(3-bromo-benciloxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (1.8
10 g, 62% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.55 min (99.9%); mp, 246-248°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.03-2.08 (m, 1H, CHH), 2.54-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.95 (m, 1H, CHH), 5.12 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.39 (s, 2H, CH₂), 7.37-7.88 (m,
15 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.96, 30.92, 48.77, 69.00, 115.72, 116.69, 120.10, 121.76, 126.05, 129.75, 130.69, 130.74, 133.26, 137.07, 138.99, 155.19, 165.31, 166.74, 169.89, 172.74. Análisis Calculado Para C₂₀H₁₅N₂O₅Br: C, 54.19; H, 3.41; N, 6.32; Br 18.03. Encontrado: C, 54.02;
20 H, 3.22; N, 6.27; Br, 17.81.

Ejemplo 10

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

25



127

Etapa 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido
5 3-hidroxiftálico (1.4 g, 6.4 mmoles) en acetona (20 mL) y
carbonato de potasio (2.7 g, 19.3 mmoles) se agregó 1-
bromometil-3-metil-benceno (0.91 mL, 6.7 mmoles) y se llevó a
reflujo durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo
se dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (150 mL) y
10 se lavó con agua (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas
se secaron, se concentraron y purificaron por cromatografía
de columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar el
dimetiléster del ácido 3-(3-metil-benciloxi)-ftálico (2.3 g,
115% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente
15 etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

Se llevó a reflujo durante dos horas una solución
del dimetiléster del ácido 3-(3-metil-benciloxi)-ftálico (2.0
20 g, 6.4 mmoles) en alcohol reactivo (100 mL) e hidróxido de
sodio 3N (60 mL). La solución se evaporó y el residuo se
disolvió en agua (100 mL) y se lavó con cloruro de metileno
(3 x 100 mL) luego se acidificó en un pH de alrededor de 4.
La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100
25 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x

128

100 mL), se secaron y concentraron para dar el ácido 3-(3-metil-benciloxi)-ftálico como un sólido blanquecino (3.0 g, 130% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

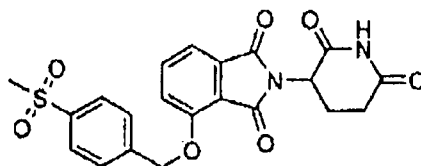
Etapa 3:

Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla del ácido 3-(3-metil-benciloxi)-ftálico (1.8 g, 6.4 mmoles), clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (1.1 g, 6.8 mmoles) en
10 piridina. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol/cloruro de metileno) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(3-metil-benciloxi)-isoindol-1,diona como un sólido blanco (1.2 g, 48% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x
15 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.16 min (99.9%); mp, 195-197°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.00-2.07 (m, 1H, CHH), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.54-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.95 (m, 1H, CHH), 5.10 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.33 (s, 2H, CH₂), 7.15-7.85 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ
20 21.00, 21.96, 30.92, 48.74, 70.08, 115.49, 116.58, 120.19, 124.40, 127.85, 128.40, 128.60, 133.26, 136.03, 136.98, 137.64, 155.53, 165.30, 166.77, 169.91, 172.75. Análisis Calculado Para C₂₁H₁₈N₂O₅: C, 66.66; H, 4.79; N, 7.40. Encontrado: C, 66.50; H, 4.79; N, 7.34.

Ejemplo 11

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

5



Etapa 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido
3-hidroxiftálico (1.3 g, 6.1 mmoles) en acetona (25 mL) y
10 carbonato de potasio (2.5 g, 18 mmoles) se agregó 1-
bromometil-4-metansulfonil-benceno (1.6 mL, 6.4 mmoles) y se
llevó a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó y el
residuo se dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo
(150 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL). Las fases orgánicas
15 combinadas se secaron, se concentraron y purificaron por
cromatografía de columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar
el dimetiléster del ácido 3-(4-metansulfonil-benciloxi)-
ftálico (2.4 g, 104% de rendimiento sin purificar). El
producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación
20 adicional.

Etapa 2:

Se llevó a reflujo durante dos horas una solución
del dimetiléster del ácido 3-(4-metansulfonil-benciloxi)-
25 ftálico (2.3 g, 6.1 mmoles) en alcohol reactivo (140 mL) e

130

hidróxido de sodio 3N (70 mL). La solución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 mL) luego se acidificó en un pH de alrededor de 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron y concentraron para dar el ácido 3-(4-metansulfonil-benciloxi)-ftálico como un sólido blanquecino (2.15 g, 101% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Etapa 3:

Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla de 3-(4-metansulfonil-benciloxi)-ftálico (2.1 g, 6.1 mmoles), clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (1.1 g, 6.4 mmoles) en piridina. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol/cloruro de metileno) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-metansulfonil-benciloxi)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (1.3 g, 47% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 35/65 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 2.09 min (99.9%); mp, 293-295°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.03-2.07 (m, 1H, CHH), 2.54-2.63 (m, 2H, CH₂), 2.85-2.90 (m, 1H, CHH), 3.23 (s, 3H, CH₃SO₂), 5.11 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.52 (s, 2H, CH₂), 7.49-8.00 (m, 7H, Ar), 11.13 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.97, 30.91, 43.46, 48.78, 69.09, 115.82,

15

20

25

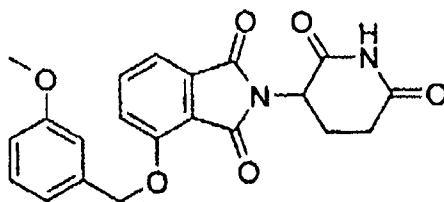
131

116.73, 120.11, 127.21, 127.62, 133.28, 137.10, 140.26,
142.17, 155.12, 165.30, 166.73, 169.89, 172.75. Análisis
Calculado Para $C_{21}H_{18}N_2O_7S + 0.2 H_2O$: C, 56.55; H, 4.16; N,
6.28; S, 7.19. Encontrado: C, 56.32; H, 3.80; N, 6.16; S,
5 7.20.

Ejemplo 12

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

10



Etapas 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido
15 3-hidroxiftálico (1.1 g, 5.2 mmoles) en acetona (45 mL) y
carbonato de potasio (2.2 g, 15.7 mmoles) se agregó 1-
bromometil-3-metoxi-benceno (0.77 mL, 5.5 mmoles) y se llevó
a reflujo durante tres horas. El solvente se evaporó y el
residuo se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (80
20 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL). Las fases orgánicas
combinadas se secaron, concentraron y purificaron por
cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar
el dimetiléster del ácido 3-(3-metoxi-benciloxi)-ftálico (2.1
g, 118% del rendimiento sin purificar). El producto se
25 utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

132

Etapa 2:

Se llevó a reflujo durante dos horas una solución del dimetiléster del ácido 3-(3-metoxi-benciloxi)-ftálico (2.0 g sin purificar, 5.5 mmoles) en alcohol reactivo (100 mL) e hidróxido de sodio 3N (35 mL). La solución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (80 mL) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 70 mL) luego se acidificó en un pH de alrededor de 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 70 mL), se secaron y concentraron para dar el ácido 3-(3-metoxi-benciloxi)-ftálico como un sólido blanquecino (1.6 g, 98% de rendimiento sin purificar). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

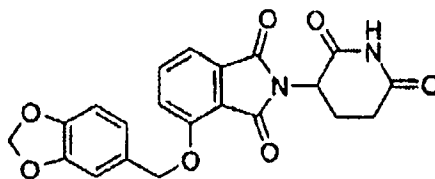
Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla del ácido 3-(3-metoxi-benciloxi)-ftálico (1.5 g, 5.2 mmoles), clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (0.89 g, 5.4 mmoles) en piridina. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol/cloruro de metileno) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(3-metoxi-benciloxi)-isoindolin-1,3-diona como un sólido blanco (0.25 g, 12% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm,

133

3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 2.41 min (99.1%); mp, 197-201°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.02-2.06 (m, 1H, CHH), 2.59-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.90 (m, 1H, CHH), 3.77 (s, 3H, CH₃), 5.10 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.35 (s, 2H, CH₂), 6.89-7.85 (m, 7H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21.95, 30.92, 48.75, 55.01, 69.80, 112.72, 113.27, 115.55, 116.66, 119.17, 120.21, 129.61, 133.25, 136.98, 137.74, 155.42, 159.35, 165.32, 166.77, 169.90, 172.74. Análisis Calculado para C₂₁H₁₈N₂O₆ + 0.1 H₂O: C, 63.67; H, 4.63; N, 7.07. Encontrado: C, 63.49; H, 4.40; N, 7.00.

Ejemplo 13

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



Etapa 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido 3-hidroxiftálico (1.0 g, 4.8 mmoles), benzo[1,3]dioxo-5-ilmetanol (1.4 g, 9.5 mmoles) y trifenilfosfina mantenida en polímero (3.0 g, 9.5 mmoles) en THF (30 mL) en un baño de hielo se agregó lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1.9 mL, 9.5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtro se lavó con

134

acetato de etilo (10 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar el dimetiléster del ácido 3-(benzo[1,3]dioxo-5-ilmetoxi)-ftálico (1.7 g, 102% de rendimiento sin purificar). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

Se llevó a reflujo durante dos horas una solución del dimetiléster del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-ftálico (1.6 sin purificar, 4.8 mmoles) en alcohol reactivo (100 mL) e hidróxido de sodio 3 N (35 mL). La solución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (80 mL) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 70 mL) luego se acidificó en un pH de alrededor de 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 70 mL); se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-ftálico como un sólido blanquecino (1.2 g, 80% de rendimiento sin purificar). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla del ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-ftálico (1.2 g, 3.8

mmoles), clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (0.66 g, 4.0 mmoles) en piridina. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol/cloruro de metileno) para dar la 4-

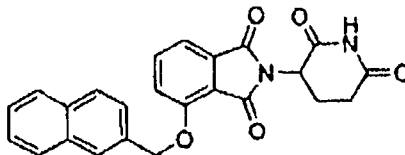
5 (benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (0.45 g, 29% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 4.06 min (98.6%); mp, 229-231°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.02-2.05 (m, 1H, CHH), 2.55-

10 2.62 (m, 2H, CH₂), 2.82-2.94 (m, 1H, CHH), 5.10 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.26 (s, 2H, CH₂), 6.03 (s, 2H, CH₂), 6.93-7.85 (m, 6H, Ar), 11.11 (s, 1 H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.95, 30.91, 48.74, 70.00, 101.05, 108.10, 108.18, 115.49, 116.61, 120.28, 121.25, 129.78, 133.24, 136.95, 147.04,

15 147.38, 155.44, 165.30, 166.76, 169.89, 172.74. Análisis Calculado Para C₂₁H₁₆N₂O₂: C, 61.77; H, 3.95; N, 6.86. Encontrado: C, 61.44; H, 3.72; N, 6.79.

Ejemplo 14

20 **2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(naftalen-2-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona**



25 Se agitó una mezcla de trifenilfosfina (1.15 g, 4.40 mmoles) y 2-naftalenmetanol (0.58 g, 3.6 mmoles) en THF

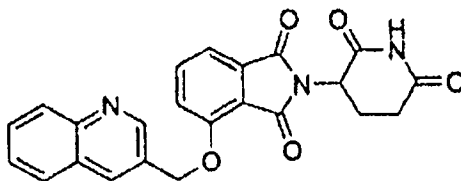
136

(10 mL) a 0°C. Se mantuvo la mezcla de reacción a 0°C, se agregó en gotas una solución de diisopropilazodicarboxilato (0.87 mL, 4.4 mmoles) en THF (2.1 mL). Se agregó entonces 2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-hidroxi-isoindol-1,3-diona (1.00 g, 3.60 mmoles) como un sólido, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con THF adicional (10 mL) y se secó. El sólido resultante se agitó en hexano (50 mL) durante 2 horas, se filtró y se secó. El sólido resultante se calentó a reflujo en metanol (50 mL) durante 1 hora, se filtró y se secó para producir el producto como un sólido blanco (0.46 g, 30% de rendimiento); mp > 260°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9 x 150 mm, 5 µm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 6.20 (99.48%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.02-2.07 (m, 1H), 2.44-2.62 (m, 2H), 2.82-2.97 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 7.46-8.05 (m, 10H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22.0, 31.0, 48.8, 70.3, 115.6, 116.7, 120.4, 125.3, 126.1, 126.3, 126.4, 127.7, 127.8, 128.2, 132.6, 132.7, 133.3, 133.8, 137.0, 155.6, 165.4, 166.8, 169.9, 172.8; Análisis Calculado para C₂₄H₁₈N₂O₅: C, 69.39; H, 4.02; N, 6.61. Encontrado: C, 69.56; H, 4.38; N, 6.76.

Ejemplo 15

25 2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(quinolin-3-ilmetoxi)-

137

isoindol-1,3-diona

5 Etapa 1:

Se disolvió 3-quinolincarbaldéhidó (2.00 g, 12.7 mmoles) en 25 mL de metanol. A esta solución se agregó borohidruro de sodio (0.24 g, 6.4 mmoles) en pequeñas porciones durante un periodo de 20 minutos. Luego, se
10 agregaron 2 mL de agua y la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (75 mL) y se lavó con agua (3 x 75 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó proporcionando 1.8 g de quinolin-3-il-metanol en 90% de rendimiento: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.89 (s, 2H), 7.53 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H),
15 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04-8.12 (m, 2H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

Etapa 2:

Se enfrió a 0°C bajo N₂ una mezcla de PPh₃ mantenido
20 con polímero (3.1 g ~ 9.5 mmoles) y quinolin-3-il-metanol (0.76 g, 4.8 mmoles) en 20 mL de THF. Se agregó en gotas azodicarboxilato de diisopropilo (1.9 g, 9.5 mmoles), y subsiguientemente se agregó como un sólido dimetiléster del ácido 3-hidroxi-ftálico (1.0 g, 4.8 mmoles). La mezcla se
25 agitó durante una hora adicional a 0°C y luego se dejó

138

calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se filtró. El filtro se lavó con acetato de etilo (25 mL) y los filtrados combinados se evaporaron.

5 Etapa 3:

El producto sin purificar a partir de la Etapa 2 se disolvió en una mezcla de 3N NaOH (50 mL) y etanol (100 mL), y la solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el solvente se removió bajo vacío. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), se acidificó a pH 2-3 (HCl). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua adicional y luego con acetato de etilo, y se secó bajo vacío.

15 Etapa 4:

El producto sin purificar a partir de la Etapa 3 y el clorhidrato de *rac*- α -aminoglutarimida (0.78 g, 4.8 mmoles) en piridina (10 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió y evaporó bajo vacío. El residuo se llevó a cromatografía utilizando un gradiente de CH₂Cl₂-metanol, eluyendo el compuesto del título en 95:5 de CH₂Cl₂-metanol, 0.37 g, en 20% de rendimiento durante 3 etapas; mp 263-265°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9 x 150 mm, 5 μ m, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/agua, 375 (97.84%); ¹H NMR (DMSO-
25 d₆) δ 2.02-2.06 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.81-2.90 (m,

139

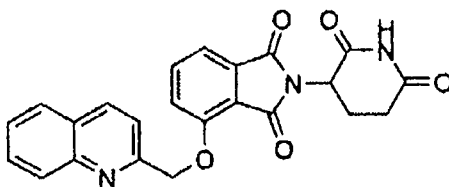
1H), 5.11 (dd, J = 12.3 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H),
7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.77-7.90 (m,
2H), 8.00-8.08 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 9.04 (d, J = 1.8 Hz,
1H), 11.12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22.0, 30.9, 48.8,
5 68.3, 115.9, 116.8, 120.4, 127.1, 127.2, 128.1, 128.8, 129.3,
129.8, 133.3, 134.5, 137.1, 147.3, 150.3, 155.3, 165.3,
166.8, 169.9, 172.8; Análisis Calculado para C₂₃H₁₁N₃O₅ 0.4
H₂O: C, 65.37; H, 4.25; N, 9.94. Encontrado: C, 65.35; H,
4.06; N, 9.92.

10

Ejemplo 16

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

15



Etapa 1:

Se disolvió 2-quinolincarbaldéido (2.00 g, 12.7
20 mmoles) en 25 mL de metanol. A esta solución se agregó
borohidruro de sodio (0.24 g, 6.4 mmoles) en pequeñas
porciones durante un periodo de 20 minutos. Luego, se
agregaron 2 mL de agua y la mezcla se evaporó. El residuo se
disolvió en acetato de etilo (75 mL) y se lavó con agua (3 x
25 75 mL) y se evaporó. El residuo se llevó a cromatografía en

un gradiente de CH_2Cl_2 -metanol, eluyendo el producto en 97:3 de CH_2Cl_2 -metanol, y proporcionando 1.7 g de quinolin-2-il-metanol en 85% de rendimiento; ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.92 (s, 2H, 7.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.30-7.57 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

Etapa 2:

Se enfrió a 0°C bajo N_2 una mezcla de PPh_3 mantenida en polímero (3.1 g, ~ 9.5 mmoles) y quinolin-2-il-metanol (0.76 g, 4.8 mmoles) en 20 mL de THF. Se agregó en gotas diisopropilazodicarboxilo (1.9 g, 9.5 mmoles), y subsiguientemente se agregó como un sólido dimetiléster del ácido 3-hidroxifáltico (1.0 g, 4.8 mmoles). La mezcla se agitó durante una hora adicional a 0°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se filtró. El filtro se lavó con acetato de etilo (25 mL) y los filtrados combinados se evaporaron.

20

Etapa 3:

El producto sin purificar a partir de la Etapa 2 se disolvió en una mezcla de 3N NaOH (50 mL) y etanol (100 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el solvente se removió bajo vacío. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con CH_2Cl_2 (3 x

25

141

100 mL), se acidificó a pH 2-3 (HCl). El precipitado resultante se filtró y lavó con agua adicional y luego con acetato de etilo, y se secó bajo vacío.

5 Etapa 4:

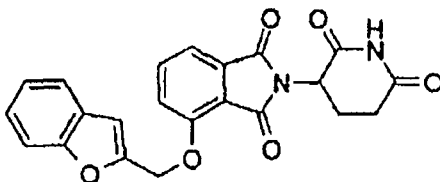
Se calentó a reflujo durante 16 horas el producto a partir de la Etapa 3 y clorhidrato de *rac*- α -aminoglutarimida (0.78 g, 4.8 mmoles) en piridina (10 mL). La mezcla se enfrió y se evaporó bajo vacío. El residuo se llevó a cromatografía
10 utilizando un gradiente de CH₂Cl₂-metanol, eluyendo el producto en 95:5 de CH₂Cl₂-metanol. Este material se trituró en DMF (5 mL), se filtró y se lavó con 2 mL adicionales de DMF, y se secó bajo vacío. Este material se purificó por HPLC preparativa utilizando una fase móvil de 35/65 de
15 acetronitrilo-agua, proporcionando 75 mg del compuesto del título en 4% de rendimiento durante 3 etapas; mp 254-256°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9 x 150 mm, 5 μ m, 1mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0-1% H₃PO₄, 7.02 (94.00%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.03-2.08 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.85-2.96 (m, 1H), 5.13
20 (dd, J = 12.2 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.77-7.87 (m, 3H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22.0, 31.0, 48.8, 71.4, 115.8, 116.8, 119.1, 120.3, 126.7, 127.2, 128.0, 128.5, 130.0, 133.3, 137.1, 137.2, 146.9, 155.3, 156.7, 165.4, 166.8, 169.9, 172.8;
25

142

Análisis Calculado para $C_{23}H_{17}N_3O_5 \cdot 1.6 H_2O$: C, 62.19; H, 4.58; N, 9.46. Encontrado: C, 62.20; H, 3.97; N, 9.15.

Ejemplo 17

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



10 Etapa 1:

Se disolvió 2-benzofurancarbaldehído (2.2 g, 1.5 mmoles) en 25 mL de metanol. A esta solución se agregó borohidruro de sodio (0.28 g, 7.5 mmoles) en pequeñas porciones durante un periodo de 20 minutos. Luego, se
15 agregaron 2 mL de agua y la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (75 mL) y se lavó con agua (3 x 75 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó, proporcionando 2.1 g de benzofuran-2-il-metanol, en 95% de rendimiento; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.03 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.66
20 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H).

Etapa 2:

Se enfrió a $0^\circ C$ bajo N_2 una mezcla de PPh_3 mantenido
25 con polímero (3.1 g, ~ 9.5 mmoles) y benzofuran-2-il-metanol

143

(0.70 g, 4.8 mmoles) en 20 mL de THF. Se agregó en gotas diisopropilazodicarboxilo (1.9 g, 9.5 mmoles), y subsiguientemente se agregó como un sólido dimetiléster del ácido hidroxí-ftálico (1.0 g, 4.8 mmoles). La mezcla se agitó
5 durante una hora adicional a 0°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se filtró. El filtro se lavó con acetato de etilo (25 mmL) y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se
10 disolvió en 75 mL de acetato de etilo y se lavaron con Na₂CO₃ (2 x 75 mL) y agua (2 x 75 mL), se secaron (MgSO₄), y se evaporaron.

Etapas 3:

El producto sin purificar a partir de la Etapa 2 se
15 disolvió en una mezcla de 3N NaOH (50 mL) y etanol (100 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el solvente se removió bajo vacío. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con CH₂Cl₃ (3 x 100 mL), se acidificó (HCl), y se extrajo con acetato de
20 etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 75 mL), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, proporcionando 0.86 g del ácido 3-(benzofuran-2-ilmetoxi)-ftálico, en 57% de rendimiento durante dos etapas;
25 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 5.35 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.22-7.37 (m, 2H), 7.45-7.67 (m, 5H).

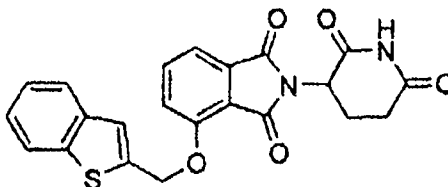
144

Etapa 4:

Se calentó a reflujo durante 16 horas una mezcla del ácido 3-(benzofuran-2-ilmetoxi)-ftálico (0.55 g, 1.8 mmoles) y clorhidrato de *rac*- α -aminoglutarimida (0.30 g, 1.8 mmoles) en piridina (10 mL). La mezcla se enfrió y evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 100 mL) y agua (2 x 100 mL) y se evaporó. El residuo se llevó a cromatografía utilizando un gradiente de CH₂Cl₂-metanol, eluyendo el compuesto del título en 95:5 de CH₂Cl₂-metanol, 0.46 g, en 65% de rendimiento; mp 234-236°C; HPLC, Water Symmetry C-18, 3.9 x 150 mm 5 μ m, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄ 4.16 (98.58%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.99-2.04 (m, 1H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.23-7.37 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 23.9, 30.9, 48.8, 63.1, 107.4, 111.3, 115.9, 116.7, 120.2, 121.6, 123.1, 125.0, 127.5, 133.3, 137.0, 152.0, 154.6, 155.0, 165.2, 166.7, 169.9, 172.7; Análisis Calculado para C₂₂H₁₆N₂O₆ 0.15 H₂O: C, 64.91; H, 4.04; N, 6.88. Encontrado: C, 64.89; H, 3.99; N, 6.84.

145

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



5

Etapa 1:

Se enfrió a 0° bajo N₂ una mezcla de PPh₃ mantenido con polímero (3.1 g ~ 9.5 mmoles) y 1-benzotiofen-2-ilmetanol (1.0 g, 6.1 mmoles) en 20 mL de THF. Se agregó en gotas
10 azodicarboxilato de diisopropilo (1.9 g, 9.5 mmoles) y subsiguientemente se agregó como un sólido el dimetiléster del ácido 3-hidroxi-ftálico (1.0 g, 4.8 mmoles). La mezcla se agitó durante una hora adicional a 0°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16
15 horas, la mezcla se filtró. El filtro se lavó con acetato de etilo (25 mL) y los filtrados combinados se evaporaron.

Etapa 2:

Se disolvió el producto sin purificar a partir de
20 la Etapa 1 en una mezcla de 3N NaOH (50 mL) y etanol (100 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el solvente se removió bajo vacío. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), se acidificó (HCl) y se extrajo en
25 acetato de etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos

146

combinados se lavaron con agua (3 x 75 mL), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron.

Etapas 3:

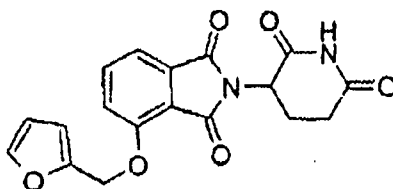
5 Se calentó a reflujo durante 16 horas el producto sin purificar a partir de la Etapa 2 y el clorhidrato de *rac*- α -aminoglutarimida (0.40 g, 2.5 mmoles) en piridina (10 mL). La mezcla se enfrió y evaporó bajo vacío. El residuo se llevó a cromatografía utilizando un gradiente de CH₂Cl₂-metanol, eluyendo el producto en 95:5 de CH₂Cl₂-metanol y proporcionando 0.40 g en 30% de rendimiento durante 3 etapas; mp 247-249°C; HPLC, Water Symmetry C-18, 3.9 x 150 mm 5 μ m, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄ 5.68 (100.00%); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.01-2.06 (m, 1H), 2.44-2.61 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 22.0, 30.9, 48.8, 66.1, 115.9, 116.9, 120.4, 122.6, 123.8, 123.9, 124.5, 124.7, 133.3, 136.9, 138.9, 139.5, 154.9, 165.2, 166.7, 169.9, 172.8; Análisis Calculado para C₂₂H₁₆N₂O₅S: C, 62.85; H, 3.84; N, 6.66. Encontrado: C, 62.88; H, 3.46; N, 6.57.

Ejemplo 19

25 2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(furan-2-ilmetoxi)-isoindol-

147

1,3-diona



5 A una solución de trifenilfosfina (630 mg, 2.4
mmoles) y furan-2-il-metanol (0.17 mL, 2.0 mmoles) en THF (10
mL) se agregó una solución de DEAD (0.38 mL, 2.4 mmoles) en
THF (0.6 mL) a 0°C. Después de 5 minutos, se agregó a la
mezcla 4-hidroxi-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))isoindolin-1,3-
10 diona (550 mg, 2.0 mmoles). La mezcla se dejó calentar a
temperatura ambiente y se mantuvo durante 4 horas. El
solvente se removió *in vacuo*, y el residuo se purificó por
cromatografía en columna (Gel de Sílice) para dar un aceite.
El aceite se suspendió en metanol (10 mL) durante 2 horas
15 para dar una suspensión. La suspensión se filtró y se calentó
con metanol (20 mL) para dar 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-
(furan-2-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona como un sólido amarillo
(310 mg, 44% de rendimiento): mp, 184-186°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆)
1.99-2.04 (m, 1H, CHH), 2.42-2.61 (m, 2H, CH₂), 2.80-2.95 (m,
20 1H, CHH), 5.07 (dd, J = 5, 13 Hz, 1H, NCH), 5.35 (s, 2H,
CH₂), 6.49 (dd, J = 2, 3 Hz, 1H, Ar), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1H,
Ar), 7.47 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 7.68-7.71 (m, 2H, Ar), 7.83
(t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 11.10 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ
21.96, 30.93, 48.77, 62.55, 110.72, 111.38, 115.72, 116.64,
25 120.35, 133.35, 136.89, 143.99, 149.15, 155.12, 165.21,

148

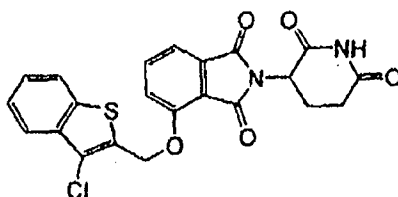
166.73, 169.88, 172.76; Análisis Calculado para $C_{18}H_{14}N_2O_6 + 0.1 H_2O$: C, 60.71; H, 4.02; N, 7.87; H_2O , 0.51. Encontrado: C, 60.47; H, 3.97; N, 7.73; H_2O , 0.38.

5

Ejemplo 20

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

10



Etapas 1:

A una solución del ácido 3-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (3.5 g, 16.6 mmol) en THF (40 mL) a 0°C se agregó en gotas 1 M borano en THF (33 mL, 33.2 mmol) mediante un embudo de goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con la adición en gotas de agua (6 mL). El solvente se evaporó in vacuo y el residuo se dividió entre carbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL), se secaron y concentraron para dar (3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol como un sólido amarillo claro (3.4 g, 103% de rendimiento sin purificar; ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 4.8 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 5.87 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH_2OH), 7.42-8.04 (m, 4H, Ar). El producto se

25

149

utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido
5 3-hidroxiftálico (1.0 g, 4.8 mmoles), (3-cloro-
benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (1.9 g, 9.5 mmoles) y
trifenilfosfina mantenida con polímero (3.0 g, 9.5 mmoles) en
THF (30 mL) en un baño de hielo se agregó lentamente
10 azodicarboxilato de diisopropilo (1.9 mL, 9.5 mmoles) y se
agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se
filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (10 mL). El
filtrado se evaporó y el residuo se purificó por
cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar
dimetiléster del ácido 3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-
15 ftálico (2.1 g, 109% del rendimiento sin purificar). El
producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación
adicional.

Etapa 3:

20 Se llevó a reflujo durante dos horas una solución
del dimetiléster del ácido 3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-
ilmetoxi)-ftálico (1.9 g, 4.8 mmoles) en alcohol reactivo
(120 mL) e hidróxido de sodio 3N (60 mL). La solución se
evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó
25 con cloruro de metileno (3 x 100 mL) luego se acidificó en un

051

pH de alrededor de 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron y concentraron para dar el ácido 3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico como un sólido blanquecino (1.6 g, 92% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4:

10 Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla del ácido 3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1.6 g, 4.4 mmoles), clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (0.76 g, 4.6 mmoles) en piridina. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea
15 (metanol/cloruro de metileno) para dar 4-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (0.76 g, 38% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5.26 min (98.7%); mp,
20 240-242°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.02-2.06 (m, 1H, CHH), 2.54-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.95 (m, 1H, CHH), 5.10 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.74 (s, 2H, CH₂), 7.49-8.10 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.94, 30.90, 48.79, 63.99, 116.26, 116.98, 118.36, 120.46, 121.39, 123.36,
25 125.57, 126.19, 132.93, 133.34, 135.42, 136.91, 137.04,

15

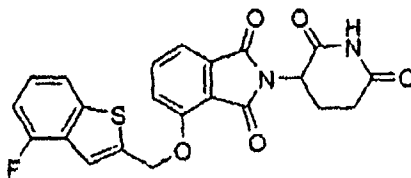
154.62, 165.05, 166.64, 169.85, 172.73. Análisis Calculado Para $C_{22}H_{15}N_2O_5SCl + 0.1 H_2O$: C, 58.09; H, 3.32; N, 6.16; S, 7.05; Cl, 7.79. Encontrado: C, 57.77; H, 3.06; N, 6.08; S, 6.87; Cl, 8.05.

5

Ejemplo 21

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

10



Etapa 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido 3-hidroxiftálico (1.1 g, 5.2 mmoles), (4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (0.96 g, 10.5 mmoles) y trifenilfosfina mantenida con polímero (3.0 g, 10.5 mmoles) en THF (35 mL) en un baño de hielo se agregó lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (2.1 mL, 10.5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (10 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar el dimetiléster del ácido 3-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1.5 g, 76% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2
5

Etapa 2:

Se llevó a reflujo durante dos horas una solución del dimetiléster del ácido 3-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1.5 g, 4.0 mmoles) en alcohol reactivo (120 mL) e hidróxido de sodio 3N (60 mL). La solución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 mL) luego se acidificó en un pH de alrededor de 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico como un sólido blanquecino (1.2 g, 84% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

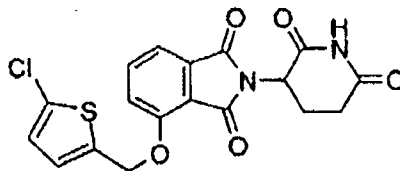
Una mezcla del ácido 3-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1.2 g, 3.4 mmoles), clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (0.58 g, 3.6 mmoles) en piridina se llevó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol/cloruro de metileno) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (0.66 g, 44% de

157

rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.08 min (97.5%); mp, 264-266°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.01-2.08 (m, 1H, CHH), 2.54-2.95 (m, 2H, CHHCH₂), 5.11 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.73 (s, 2H, CH₂), 7.18-7.88 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21.98, 30.95, 48.82, 65.85, 109.57, 109.81, 116.04, 116.91, 118.02, 119.02, 119.07, 120.37, 125.98, 126.08, 127.39, 127.65, 133.38, 137.02, 140.81, 141.98, 142.06, 154.81, 155.10, 158.41, 165.17, 166.71, 169.91, 172.78. Análisis Calculado Para C₂₂H₁₅N₂O₅SF: C, 60.27; H, 3.45; N, 6.39; S, 7.31; F, 4.33. Encontrado: C, 60.40; H, 3.26; N, 6.29; S, 7.24; F, 4.32.

Ejemplo 22

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



Etapa 1:

A una suspensión agitada del dimetiléster del ácido 3-hidroxiftálico (1.4 g, 6.8 mmoles) en acetona (70 mL) y carbonato de potasio (2.8 g, 20 mmoles) se agregó 2-cloro-5-clorometil-tiofeno (0.83 mL, 7.1 mmoles) y se llevó a reflujo durante dos horas. El solvente se evaporó y el residuo se

154

dividió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, concentraron y purificaron por cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Hexano) para dar el dimetiléster del ácido 3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (2.3 g, 100% del rendimiento sin purificar). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

Se llevó a reflujo durante dos horas una solución del dimetiléster del ácido 3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (2.3 g, 6.7 mmol) en alcohol reactivo (100 mL) e hidróxido de sodio 3N (60 mL). La solución se evaporó y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con cloruro de metileno (3 x 100 mL), luego se acidificó en un pH de alrededor de 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron y se concentraron para dar el ácido 3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico como un sólido blanquecino (1.6 g, 76% de rendimiento). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

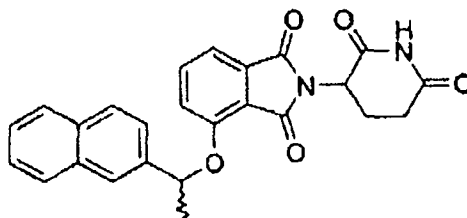
Etapa 3:

Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla del

ácido 3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-ftálico (1.6 g, 5.1 mmoles), clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (0.88 g, 5.4 mmoles) en piridina. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol/cloruro de metileno) para dar 4-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (0.76 g, 36% de rendimiento); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 2.63 min (99.3%); mp, 217-219°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.01-2.07 (m, 1H, CHH), 2.54-2.57 (m, 2H, CH₂), 2.62-2.95 (m, 1H, CHH), 5.10 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.50 (s, 2H, CH₂), 7.07-7.87 (m, 5H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 21.93, 30.90, 48.75, 65.38, 115.94, 116.80, 120.44, 126.55, 127.83, 129.09, 133.31, 136.93, 137.54, 154.76, 165.14, 166.68, 169.77, 169.86, 172.73. Análisis Calculado Para C₁₈H₁₃N₂O₅SCl: C, 53.41; H, 3.24; N, 6.92; S, 7.92%; Cl, 8.76. Encontrado: C, 53.39; H, 2.95; N, 6.80; S, 7.62%; Cl, 9.01.

Ejemplo 23

20 2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(1-naftalen-2-il-etoxi)-isoindol-1,3-diona



25

Etapas 1:

156

Se enfrió a 0°C bajo N₂ una mezcla de PPh₃ mantenida con polímero (3.1 g, ~ 9.5 mmoles) y α-metil-2-naftalenmetanol (0.82 g, 4.8 mmoles) en 20 mL de THF. Se agregó en gotas azodicarboxilato de diisopropilo (1.9 g, 9.5 mmoles), y subsiguientemente se agregó como un sólido el dimetiléster del ácido 3-hidroxi-ftálico (1.0 g, 4.8 mmoles). La mezcla se agitó durante una hora adicional a 0°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se filtró. El filtro se lavó con acetato de etilo (20 mL) y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se llevó a cromatografía en un gradiente de hexanos-acetato de etilo, eluyendo 1.2 g del dimetiléster del ácido 3-(1-naftalen-2-il-etoxi)-ftálico en 20-30% de acetato de etilo, en 66% de rendimiento; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.70 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.49 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.76-7.84 (m, 4H).

Etapa 2:

Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla del dimetiléster del ácido 3-(1-naftalen-2-il-etoxi)-ftálico (0.9 g, 2.5 mmoles) y 3N NaOH (50 mL) en etanol (100 mL). La mezcla se enfrió y el solvente se removió bajo vacío. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x

15

100 mL), se acidificó (HCl), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 75 mL), se secaron (MgSO₄), y se evaporaron, proporcionando 0.50 g del ácido 3-(1-naftalen-2-il-etoxi)-ftálico, en 60% de rendimiento; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.60 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 5.79 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.1 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.83-7.93 (m, 4H).

10

Etapa 3:

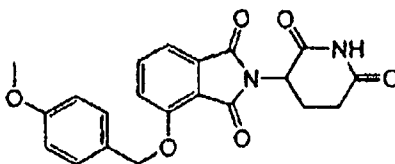
Se calentó a reflujo durante 16 horas una mezcla del ácido 3-(1-naftalen-2-il-etoxi)-ftálico (0.36 g, 1.0 mmoles) y clorhidrato de rac-α-aminoglutarimida (0.16 g, 1.0 mmoles) en piridina (10 mL). La mezcla se enfrió y se evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl acuoso diluido (2 x 100 mL) y agua (100 mL) y se evaporó. El residuo se llevó a cromatografía utilizando un gradiente de CH₂Cl₂-metanol, eluyendo el producto en 95:5 de CH₂Cl₂-metanol, 0.27 g en 64% de rendimiento; mp 174-176°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9 x 150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1 % H₃PO₄ 3.69 (99.65%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.71 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 6.00 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz,

138

1H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87-7.96 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22.0, 23.7, 31.0, 48.8, 76.5, 115.5, 117.2, 121.5, 123.6, 124.5, 126.2, 126.4, 127.6, 127.8, 128.5, 132.5, 132.7, 133.4, 136.7, 139.4, 154.8, 165.3, 166.7, 170.0, 172.8; Análisis Calculado para C₂₅H₂₀N₂O₅: C, 70.08; H, 4.71; N, 6.54. Encontrado: C, 69.71; H, 4.51; N, 6.28.

Ejemplo 24

10 2-(2,6-Dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-metoxi-benciloxi)-isoindol-1,3-diona



15 Etapa 1:

Se calentó a reflujo durante tres horas una mezcla agitada del anhídrido 3-hidroxi-ftálico (20.5 g, 125 mmoles) en metanol (100 mL). El solvente se evaporó *in vacuo*, y el residuo se suspendió en bicarbonato de sodio (29.4 g, 350 mmoles) en DMF (250 mL), seguido por la adición de yodometano (19 mL, 300 mmoles) y calentando a 55°C durante cuatro horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se evaporó *in vacuo*, y el residuo se dividió entre agua (200 mL) y acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 mL), se secó, se concentró *in vacuo*, y luego se

20

25

15

purificó por cromatografía en columna instantánea (Gel de Sílice, EtOAc/Hexano, 0% de gradiente a 100% durante 30 minutos) para dar el dimetiléster del ácido 3-hidroxiftálico (20.2 g, 77% de rendimiento). El producto se utilizó en la

5 siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2:

Se agregó a una suspensión agitada del dimetiléster del ácido 3-hidroxiftálico (1.1 g, 5.2 mmoles) en acetona (45 mL) y carbonato de potasio (2.2 g, 15.7 mmoles) 1-bromometil-4-metoxi-benceno (0.79 mL, 5.5 mmoles). La mezcla se llevó a reflujo durante seis horas. El solvente se evaporó *in vacuo*, y el residuo se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (80 mL).

10

15 La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), se seco, se concentró *in vacuo*, y se purificó por cromatografía en columna instantánea (Gel de Sílice, EtOAc/Hexano, 0% de gradiente a 100% durante 30 minutos) para dar el dimetiléster del ácido 3-(4-metoxi-benciloxi)-ftálico (2.0 g, 115% del rendimiento sin purificar). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 3:

25 Se llevó a reflujo durante dos horas una solución

160

agitada del dimetiléster del ácido 3-(4-metoxi-benciloxi)-ftálico (2.0 g sin purificar, 5.5 mmoles) en alcohol reactivo (100 mL) e hidróxido de sodio 3N (35 mL). La solución se evaporó *in vacuo*, y el residuo se disolvió en agua (80 mL), y se lavó con cloruro de metileno (3 x 70 mL), luego se acidificó en un pH de alrededor de 4 por HCl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 70 mL), se secaron y se concentraron *in vacuo* para dar el ácido 3-(4-metoxi-benciloxi)-ftálico como un sólido blanquecino (1.6 g, 100% del rendimiento sin purificar). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4:

Se llevó a reflujo durante la noche una mezcla agitada del ácido 3-(4-metoxi-benciloxi)-ftálico (1.5 g, 5.2 mmoles), clorhidrato de alfa-amino-glutarimida (0.90 g, 5.4 mmoles) en piridina. La mezcla se evaporó *in vacuo*, y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (Gel de Sílice, metanol/cloruro de metanol, 0% del gradiente a 10% durante 30 minutos) para dar la 2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-(4-metoxi-benciloxi)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco (0.83 g, 40% de rendimiento); HPLC, Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, 3.9 x 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1 % H₃PO₄, RT = 4.17 min (98.6%); mp, 178-180°C; ¹HNMR

161

(DMSO- d_6) δ 1.99-2.06 (m, 1H, CHH), 2.51-2.82 (m, 2H, CHHCH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 5.08 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H, CH), 5.29 (s, 2H, CH₂), 6.95-7.84 (m, 7H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO- d_6) δ 21.96, 30.91, 48.72, 55.08, 69.92, 113.88, 115.41, 116.55, 120.29, 127.93, 129.21, 133.25, 136.92, 155.57, 159.10, 165.28, 166.77, 169.90, 172.75. Análisis Calculado Para C₂₁H₁₈N₂O₆: C, 63.96; H, 4.60; N, 7.10. Encontrado: C, 63.86; H, 4.30; N, 6.92.

10

5.1 ENSAYOS

5.1.1 Ensayo de Inhibición de TNF α en PMBC

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

20

Se forman en placas las PBMC (2×10^5 células) en placas de cultivo de tejido Costar de fondo plano de 96 pozos (Corning, NY, USA) por triplicado. Las células se estimulan con LPS (de Salmonella abortus equi, Sigma cat. No. L-1887, St. Louis, MO, USA) en 1 ng/mL final en la ausencia o presencia de los compuestos. Los compuestos provistos en la

25

162

presente se disuelven en DMSO (Sigma) y las diluciones adicionales se hacen en medio de cultivo inmediatamente antes de su uso. La concentración de DMSO final en todos los ensayos puede ser de aproximadamente 0.25%. Los compuestos se
5 agregan a las células 1 hora antes de la estimulación de LPS. Las células se incuban entonces durante 18-20 horas a 37°C en 5% de CO₂, y los sobrenadantes se recolectan entonces, se diluyen con medio de cultivo y se analizan para niveles de TNFα por ELISA (Endogen, Boston, MA, USA). Se calculan las
10 IC₅₀ utilizando regresión no lineal, respuesta de dosis sigmoides, constriñendo la parte superior a 100% y el fondo a 0°C, permitiendo la inclinación variable (GraphPad Prism v3.02).

15 **5.1.2 Producción de IL-2 y MIP-3α por Células T**

Se reducen las PBMC de monolitos adherentes colocando 1×10^8 PBMC en 10 mL de medio completo (RPMI 1640 suplementado con 10% de suero de bovino fetal inactivado con calor, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL de penicilina y 100
20 µg/mL de estreptomycin) por 10 cm del plato de cultivo de tejido en 37°C, 5% del incubador CO₂ durante 30-60 minutos. El plato se enjuaga con medio para remover todas las PBMC no adherentes. Las células T se purifican por selección negativa utilizando la siguiente mezcla de siguiente anticuerpos
25 (PharMingen) y Dynabead (Dynal) para cada 1×10^8 PBMC no

167

adherentes: 0.3 mL de perlas de IgG anti-ratón de Oveja, perlas de 15 µl anti-CD16, 15 µl anti-CD33, 15 µl anti-CD56, 0.23 mL anti-CD19, perlas de 0.23 mL anti-HLA clase II, y perlas de 56 µl anti-CD14. Las células y la mezcla en perlas/anticuerpos se hacen girar de extremo a extremo durante 30-60 minutos a 4°C. Las células T purificadas se remueven de las perlas utilizando un magneto Dynal. El rendimiento típico es aproximadamente 50% de células T, 87-95% de CD3⁺ por citometría de flujo.

10 Se recubren las placas de fondo plano de 96 pozos con anticuerpo anti-CD3 OKT3 en 5 µg/mL en PBS, 100 µl/pozo justo antes que se agreguen las células T. Los compuestos se diluyen 20 veces del final en una placa de 96 pozos del cultivo de tejido de fondo redondo. Las concentraciones
15 finales son aproximadamente 10 µM a aproximadamente 0.00065 µM. Una reserva de 10 mM de los compuestos provistos en la presente se diluye 1:50 por completo para la primera dilución 20x de 200 µM en 2% de DMSO y se diluye en forma serial 1:5 en 2% de DMSO. El compuesto se agrega a 10 µl por 200 µl del
20 cultivo, para dar una concentración de DMSO final de 0.1%. Los cultivos se incuban a 37°C, 5% de CO₂ durante 2-3 días, y los sobrenadantes se analizan para IL-2 y MIP-3α por ELISA (R&D Systems). Los niveles de IL-2 y MIP-3α se normalizan a la cantidad producida en la presencia de una cantidad del
25 compuesto provista en la presente, y los EC₅₀ se calculan

164

utilizando regresión no lineal, respuesta de dosis sigmoides, constriñendo la parte superior a 100% y la parte inferior a 0°C, permitiendo la inclinación variable (GraphPad Prism v3.02).

5

5.1.3 Ensayo de Proliferación Celular

Las líneas celulares Namalwa, MUTZ-5 y UT-7 se obtienen de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GMBH (Braunschweig, Alemania). La línea celular K1- se obtiene de American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA). La proliferación celular como se indica por la incorporación de la ^3H -timidina se mide en todas las líneas celulares como sigue.

Las células se forman en placas en placas de 96 pozos a 6000 células por pozo en el medio. Las células se pre-tratan con compuestos a aproximadamente 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.0001 y 0 μM en una concentración final de aproximadamente 0.25% de DMSO por triplicado a 37°C en un incubador humidificado a 5% de CO_2 durante 72 horas. Un microcurie de ^3H -timidina (Amersham) se agrega entonces a cada pozo, y las células se incuban de nuevo a 37°C en un incubador humidificado a 5% de CO_2 durante 6 horas. Las células se cosechan sobre placas de filtro Unifilter GF/C (Packard Elmer) utilizando un cosechador celular (Tomtec) y las placas se dejan secar durante la noche. Se agrega

Microscint 20 (Packard) (25 µl/pozo), y las placas se analizan en TopCount NXT (Packard). Cada pozo se cuenta durante un minuto. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calcula promediando todos los triplicados y se normaliza al control DMSO (0% de inhibición). Cada compuesto se prueba en cada línea celular en tres experimentos separados. Las IC₅₀ finales se calculan utilizando regresión no lineal, respuesta de dosis sigmoides, constriñendo la parte superior a 100% y la parte inferior a 0° permitiendo inclinación variable (GraphPad Prism v3.02).

5.1.4. Inmunoprecipitación e Inmunotransferencia

Las células Namalwa se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto provisto en la presente durante 1 hora, luego se estimulan con 10 U/ml de Epo (R& Systems) durante 30 minutos. Los lisatos celulares se preparan y se inmunoprecipitan con el receptor Epo Ab o se separan inmediatamente por SDS-PAGE. Las inmunotransferencias se examinan con Akt, fosfo-Akt (Ser473 o Thr308), fosfo-Gab1 (Y627) Gab1, IRS2, actina e IRF-1 Abs y se analizan en un registrador de imágenes Store 860 utilizando el software ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.1.5 Análisis del Ciclo Celular

Se tratan las células con DMSO o una cantidad de un

166

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

5.1.6 Análisis de Apoptosis

Las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto provisto en la presente en varios puntos de tiempo, luego se lavan con tampón de lavado de anexina-V (BD Biosciences). Las células se incuban con la proteína de unión de anexina-V y yoduro de propidio (BD Biosciences) durante 10 minutos. Las muestras se analizan utilizando citometría de flujo.

5.1.7 Ensayo de Luciferasa

Las células Namalwa se transfectan con 4 µg de API-luciferasa (Stratagene) por 1×10^6 células y 3 µl del reactivo de Lipofectamina 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la post-transfección, las células se tratan con DMSO o una cantidad de un compuesto provisto en la presente. La actividad de la luciferasa se evalúa utilizando tampón de

167

lisis de luciferasa y el sustrato (Promega) y se mide utilizando un luminómetro (Turner Designs).

5.1.8. Inhibición de TNF α y Producción de IL-2

5 Utilizando procedimientos sustancialmente similares a aquellos provistos en la Sección 5.1.1 anteriormente, se determinaron los valores de IC₅₀ para ciertos compuestos provistos en la presente para inhibición de TNF α . Los valores de IC₅₀ determinados variaron de menos de 0.2 nM a
10 aproximadamente 10-100 μ M. Estos resultados muestran que los compuestos provistos en la presente son útiles como inhibidores de TNF α .

Utilizando procedimientos sustancialmente similares a aquellos provistos en la Sección 5.1.2 anteriormente, se
15 determinaron también los valores de EC₅₀ de ciertos compuestos provistos en la presente para la producción de IL-2. Los valores de EC₅₀ determinados variaron de más de 1 nM a menos de 1 μ M. Estos resultados muestran que los compuestos provistos en la presente son útiles como estimuladores de la
20 producción de IL-2.

Las modalidades descritas en lo anterior se pretenden para ser solamente ejemplares y aquellos expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar que utilizan no más de una experimentación de rutina, numerosos
25 equivalentes de compuestos específicos, materiales y

168

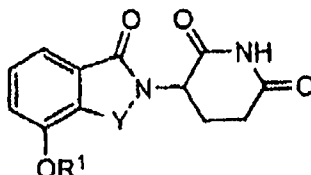
procedimientos. Todos los equivalentes se consideran estar dentro del alcance de la materia reclamada y se abarcan por las reivindicaciones anexas.

Todas las patentes, solicitudes de patente y
5 publicaciones referidas en la presente se incorporan aquí en su totalidad. La cita o identificación de cualquier referencia en esta solicitud no es una admisión de que tal referencia está disponible como técnica anterior a la materia reclamada. El alcance completo de la invención se entiende
10 mejor con referencia a las reivindicaciones anexas.

169

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



5

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

Y es C=O o CH₂; y

R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo o heterociclilcarbonilo;

15

y donde R¹ es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi, halo, alquilo, carboxi, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, nitro, amino, nitrilo, haloalquilo, hidroxilo, y alquilsulfonilo.

20

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es C=O.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es CH₂.

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

25

170

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el grupo arilo en R^1 es un grupo arilo monocíclico de 5 ó 6 miembros.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el grupo arilo en R^1 es un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el grupo arilo en R^1 es un grupo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^1 se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, halo, alquilo y alquilsulfonilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^1 se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de metoxi, cloro, bromo y metilsulfonilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^1 se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de nitro, amino, haloalquilo, nitrilo o hidroxilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo, bencilo, naftilmetilo, quinolilmetilo, benzofurilmetilo, benzotienilmetilo, furilmetilo o

171

tienilmetilo.

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

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



16 y en donde R^5 es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de alquilo, halo, alcoxi, carboxi, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, nitro, amino, nitrilo, haloalquilo, hidroxilo, y alquilsulfonilo; y n_1 es 0-5.

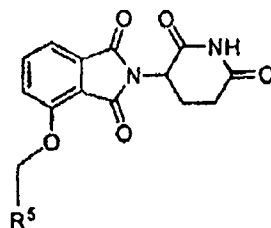
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde R^5 se selecciona del grupo de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, benzofurilo, benzotienilo y quinolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de metilo,

1/2

metoxi, cloro, fluoro, bromo y metilsulfonilo.

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

5



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

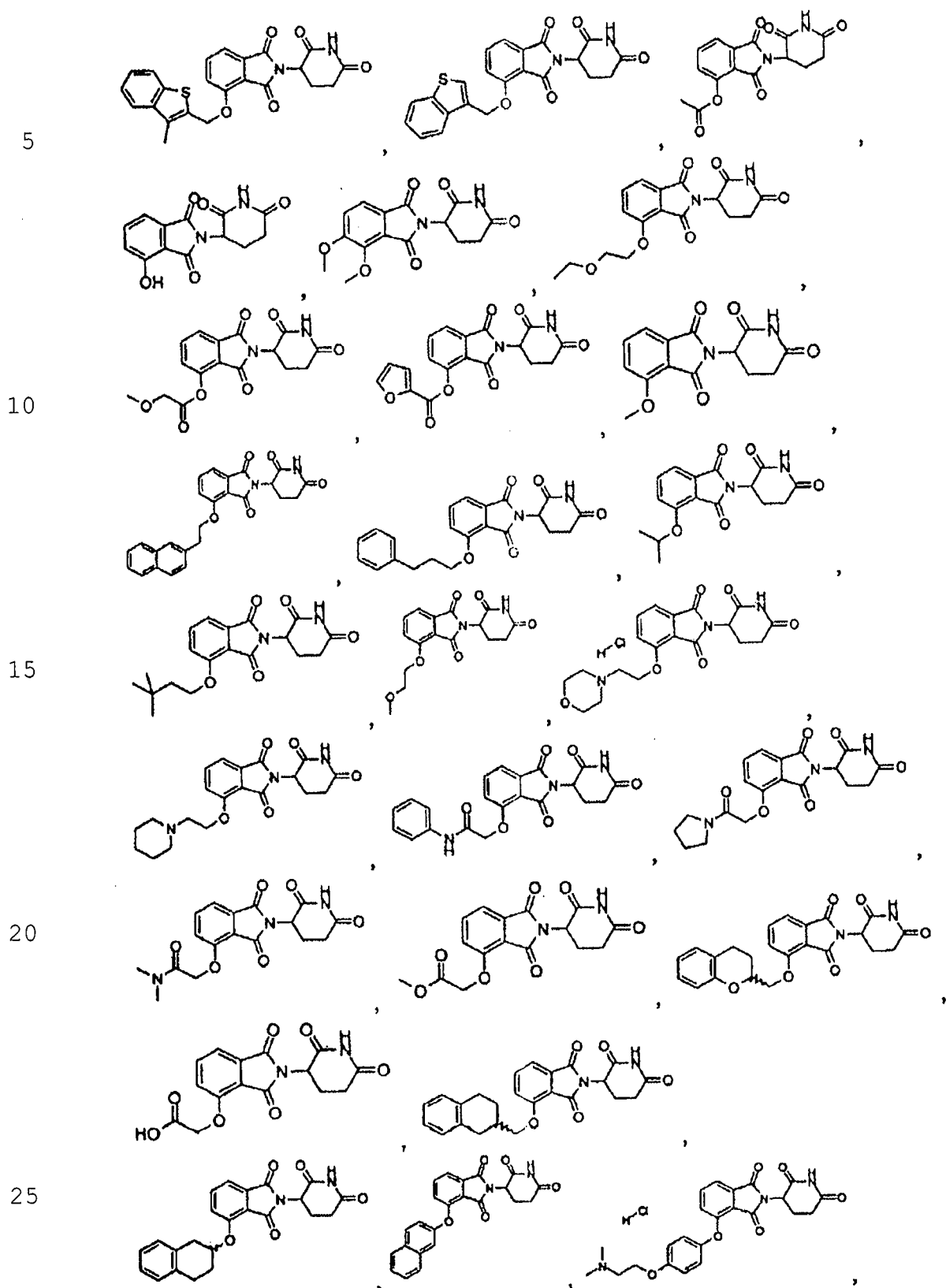
10



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco,
25 clatrato, o estereoisómero del mismo.

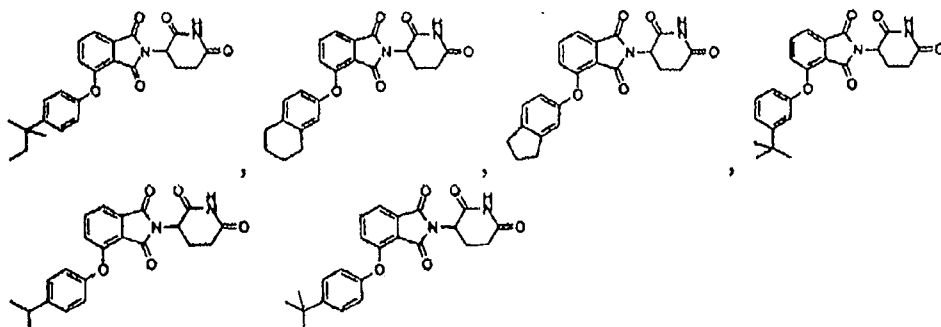
174

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

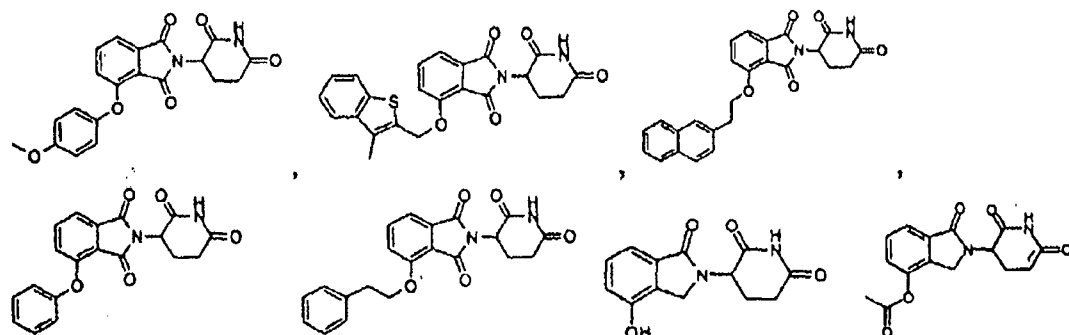


175

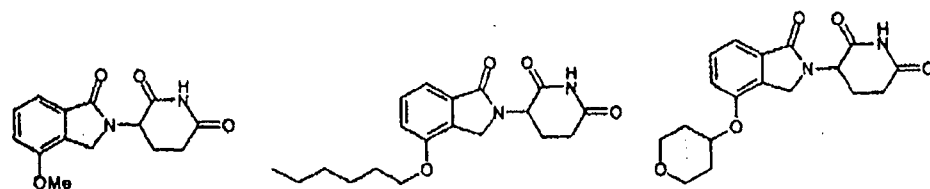
5



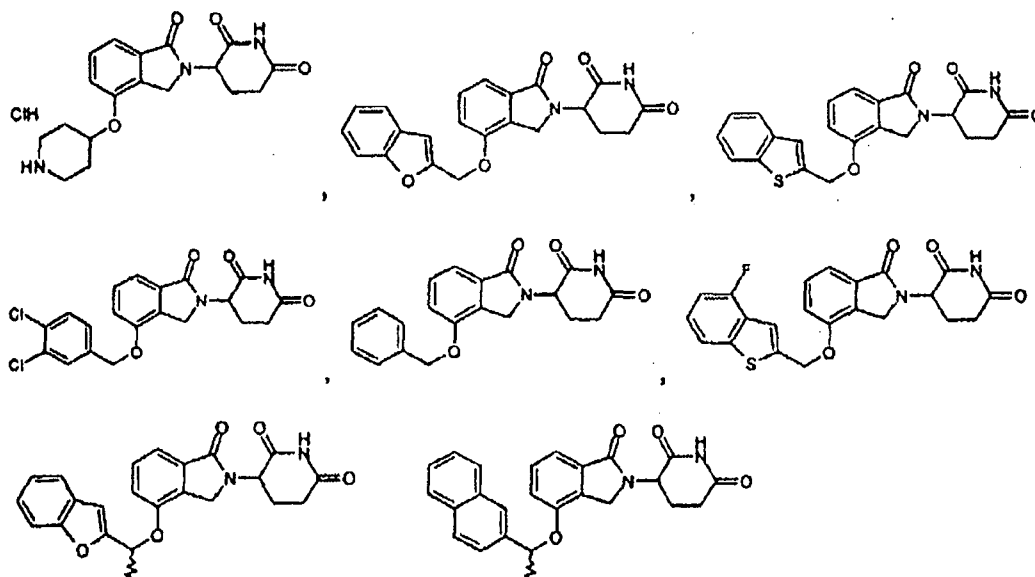
10



15



20



25

y

176

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero del mismo.

5 19. Un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un paciente un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero del mismo, en donde la enfermedad o trastorno
10 es cáncer, un trastorno asociado con angiogénesis, dolor, degeneración macular o un síndrome relacionado, una enfermedad cutánea, un trastorno pulmonar, un trastorno cutáneo relacionado con asbestos, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno de CNS,
15 lesión en CNS, aterosclerosis o un trastorno relacionado, sueño disfuncional o un trastorno relacionado, una enfermedad infecciosa, hemoglobinopatía o un trastorno relacionado, o un trastorno relacionado con TNF α .

20 20. El método de la reivindicación 19, que además comprende administrar uno o más agentes activos adicionales.

21. El método de la reivindicación 20, en donde la enfermedad es cáncer, y el agente activo adicional es una vacuna contra el cáncer.

22. El método de la reivindicación 20, en donde la
25 enfermedad es una enfermedad infecciosa, y el agente activo

adicional es una vacuna contra tal enfermedad infecciosa.

23. El método de la reivindicación 19, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero del mismo, se administra por vía oral o
5 parenteral.

24. Una unidad de dosificación única que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o estereoisómero del mismo.

10 25. La forma de unidad de dosificación única de la reivindicación 24, que es adecuada para administración oral o parenteral.

26. La forma de unidad de dosificación única de la reivindicación 25, que es adecuada para administración oral.

15 27. La forma de unidad de dosificación única de la reivindicación 26, que es una tableta o cápsula.

178

RESUMEN

Se proporcionan compuestos de isoindolina 4'-O
sustituida de la fórmula (1), y sales farmacéuticamente
aceptables, solvatos, clatratos, estereoisómeros y
5 profármacos de los mismos. Se describen métodos de uso y
composiciones farmacéuticas de estos compuestos.

179



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

.(21) No. SOLICITUD	.(51) INT.CL: C07D 403/04
.(22) FECHA DE PRESENTACION	.(71) SOLICITANTE: CELGENE CORPORATION
.(30) PRIORIDAD	.(72) INVENTOR(ES):
.(31) No. DE SOLICITUD 60/919,323	Alexander L. Ruchelman
FECHA DE PRESENTACION Marzo 20, 2007	George W. Muller
.(33) PAIS E.U.A.	Hon-Wan Man
	.(74) APODERADO: GERMAN CASTILLO GRAU

.(54) TITULO: DERIVADOS Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ISOINDOLINA 4'-O SUSTITUIDA Y MÉTODO PARA UTILIZAR LA MISMA

.(57) RESUMEN

Se proporcionan compuestos de isoindolina 4'-O sustituida de la fórmula (1), y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, estereoisómeros y profármacos de los mismos. Se describen métodos de uso y composiciones farmacéuticas de estos compuestos.



No. 09-106869- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 10:59:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

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 _____

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



Bogotá,
2020

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

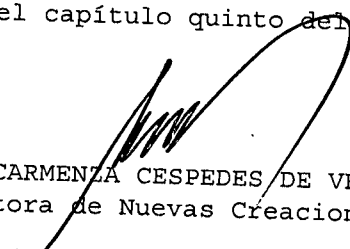
REFERENCIA	Radicación No.	9 106869
	Solicitud internacional	PCT/US2008/003602
	Fecha inicio fase nacional	20/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12501

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 CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 3 NOV. 2009 adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

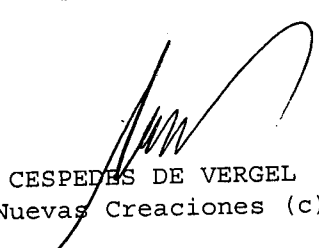
Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN
Apoderado(a) y/o Representante de
CELGENE CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	9 106869
	Solicitud internacional	PCT/US2008/003602
	Fecha inicio fase nacional	20/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12502

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 13 NOV. 2009
adpall