

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 877**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2015 PCT/CN2015/088312**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16065980**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2015 E 15855986 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 3214081**

54 Título: **Derivado de isoindolina, producto intermedio, método de preparación, composición farmacéutica y uso del mismo**

30 Prioridad:

30.10.2014 CN 201410605148

11.11.2014 CN 201410632870

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

18.03.2021

73 Titular/es:

**KANGPU BIOPHARMACEUTICALS, LTD. (100.0%)
780 Cailun Road, Suite 818, Zhangjiang Hi-Tech
Park, Pudong New Area
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**GE, CHUANSHENG;
LEE, WEN-CHERNG;
LIAO, BAISONG y
ZHANG, LEI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 812 877 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de isoindolina, producto intermedio, método de preparación, composición farmacéutica y uso del mismo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un derivado de isoindolina, a un producto intermedio, a un método de preparación, a una composición farmacéutica y al uso del mismo.

Técnicas anteriores

10 El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es un tipo de citoquina proinflamatoria que desempeña un importante papel en la homeostasis, inflamación y defensa de huéspedes inmunológicas. Se ha demostrado que TNF- α constituye uno de los principales mediadores de inflamación. Asimismo, TNF- α también puede ser producido por tumores y puede desempeñar un papel en la promoción de la formación de tumores, puede causar también la muerte celular programada de tumores. Por otra parte, TNF- α también afecta a procesos como apoptosis, necrosis, angiogénesis, activación de células inmunitarias, diferenciación y migración celular, todos estos procesos desempeñan un importante papel en la tumorigénesis y progresión de tumor.

15 La actividad descontrolada de TNF- α o la sobreproducción de TNF- α está relacionada con la patología de diversas enfermedades, incluyendo, pero sin limitarse a cánceres, como cáncer de colon, recto, próstata, mama, cerebro y de colon; y enfermedades inflamatorias, especialmente inflamación asociada con cáncer. La desregulación de TNF- α puede conducir también a enfermedades autoinmunes, síndrome de shock tóxico, caquexia, artritis, psoriasis, infección por VIH y SIDA, enfermedades neurológicas y enfermedades del sistema nervioso central, septicemia, insuficiencia cardíaca congestiva, rechazo a injerto e infecciones víricas. Así, reducir el nivel de TNF- α o regular la actividad de TNF- α constituye una estrategia prometedora para tratar muchas enfermedades inmunológicas, inflamatorias y malignas (p. ej., cánceres e inflamación). Como, Sethi et al. *Front. Biosci.* (2008) 13, 5094-5107

和 *Results Prob. Cell Differ.* (2009) 49, 1-15.

25 Lenalidomida (3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona) es un regulador inmune de molécula pequeña, se ha demostrado que puede inhibir la secreción de TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias y aumentar la secreción de citoquinas antiinflamatorias. Lenalidomida fue aprobada para tratar mieloma múltiple (en 2006), síndrome mielodisplásico (en 2005) y linfoma de células del manto (en 2013). Por otra parte, en ensayos clínicos, Lenalidomida, en solitario o en combinación con otros agentes terapéuticos, puede tratar linfoma de no Hodgkin, carcinoma de tiroides papilar y folicular, cáncer de próstata, leucemia linfocítica crónica, amiloidosis, síndrome de dolor regional complejo tipo I, melanoma maligno, enfermedad de la raíz nerviosa, mielofibrosis, glioblastoma, gliosarcoma, glioma maligno, leucemia mieloide, plasmacitoma refractario, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma folicular, melanoma de cuerpo ciliar y crónico, melanoma irídico, melanoma interocular recurrente, melanoma de extensión extraocular, tumor sólido, linfoma de linfocitos T, linfoma eritroide, leucemia monoblástica y monocítica; leucemia mieloide y tumores cerebrales, meningioma, tumor de la médula espinal, cáncer de tiroides, linfoma de células del manto, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de ovarios, carcinoma de célula renal, mielofibrosis, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma de célula grande y macroglobulinemia (véase la publicación internacional WO 2012/015986).

La publicación internacional WO98/03502A1 describe que 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) ftalimidas y 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolinas sustituidas reducen los niveles de TNF α en un mamífero.

40 La publicación internacional WO2012/015986A2 describe derivados de dioxopiperidinil ftalimida sustituidos y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

45 Sin embargo, Lenalidomida tiene muchos efectos secundarios. De hecho, la información de prescripción de Lenalidomida cita claramente que el fármaco presenta el riesgo de mielosupresión, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y teratogénesis. Durante los ensayos clínicos, una mayoría de pacientes que consumen Lenalidomida requiere una reducción de la dosis debido a la toxicidad hematológica. Por lo tanto, aunque la actividad de Lenalidomida es útil, su potencia está limitada por la significativa aparición de efectos secundarios. Por lo tanto, se desea de manera urgente derivados de Lenalidomida con mejores estructuras para optimizar su rendimiento en este campo.

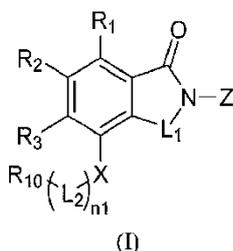
Contenido de la presente invención

Las realizaciones de la presente invención se reflejan en las reivindicaciones 1, 4, 6 y 7.

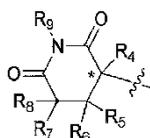
50 Las realizaciones preferidas de la presente invención se reflejan en las reivindicaciones dependientes 2, 3, 5, 8 y 9.

La presente invención proporciona un derivado de isoindolina, un producto intermedio, un método de preparación, una composición farmacéutica y uso del mismo. El derivado de isoindolina de la presente invención puede regular la producción o actividad de citoquinas (p. ej. TNF- α) para tratar eficazmente cánceres y enfermedades inflamatorias.

La presente invención proporciona un derivado de isoindolina representado por la fórmula general (I), una sal, un solvato, un polimorfo, un estereoisómero o un compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo;



en la fórmula general (I), n1 es 0;



5 Z es , en donde el átomo de carbono etiquetado con * es un centro asimétrico;

cada uno de entre R1, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se selecciona independientemente entre H o D;

R2 se selecciona entre a halógeno;

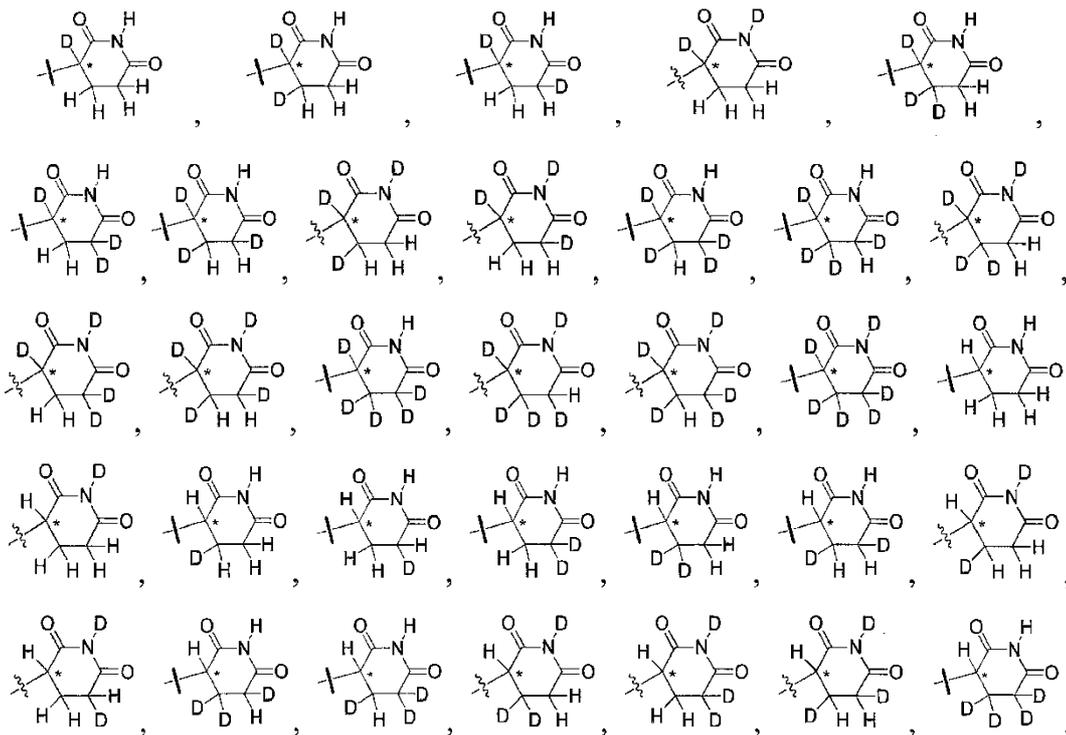
cada uno de entre L1 y L2 se selecciona independientemente entre CD2, CHD o CH2;

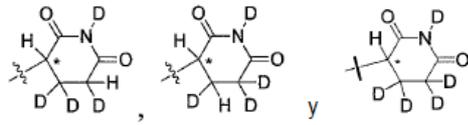
X se selecciona entre NH o ND;

10 R10 es H o D.

Preferiblemente, en la fórmula general (I), el centro asimétrico se refiere a un carbono aquiral, un carbono en configuración (S), un carbono en configuración (S) enriquecido, un carbono en configuración (R), un carbono en configuración (R) enriquecido o un racemato.

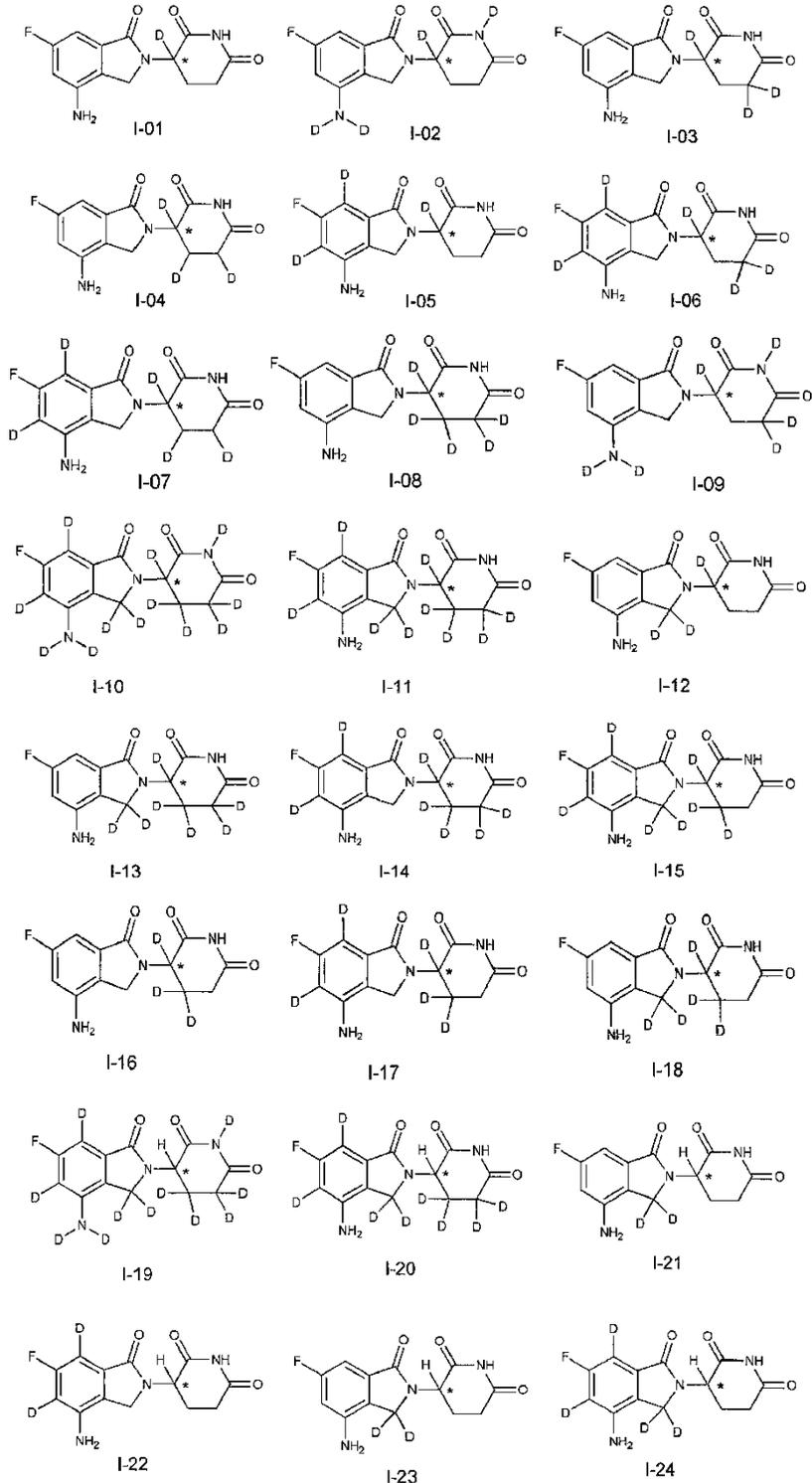
En la fórmula general (I), Z se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en

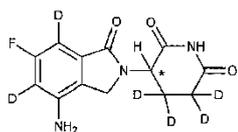




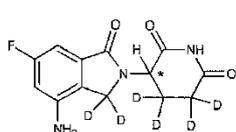
en donde, * se define como anteriormente.

Preferiblemente, la fórmula general (I) se selecciona del grupo que consiste en

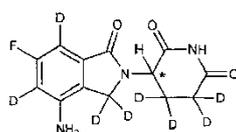




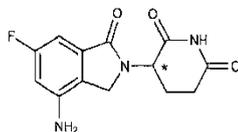
I-25



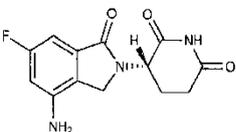
I-26



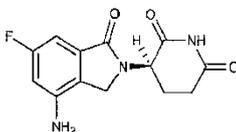
I-27



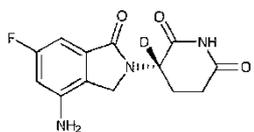
I-28



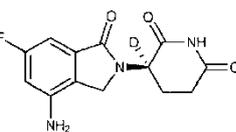
I-29



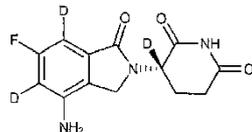
I-30



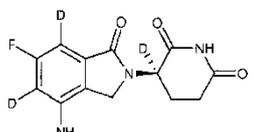
I-31



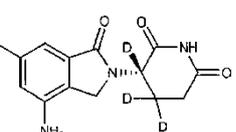
I-32



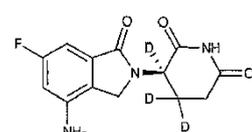
I-33



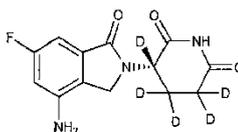
I-34



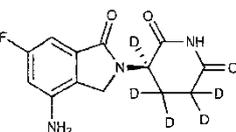
I-35



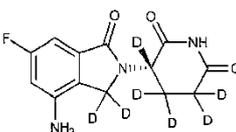
I-36



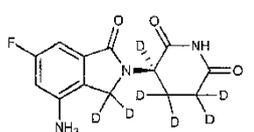
I-37



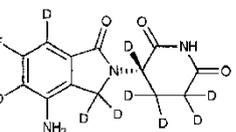
I-38



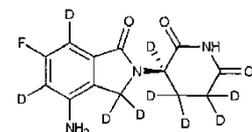
I-39



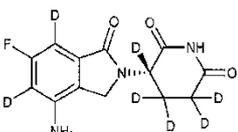
I-40



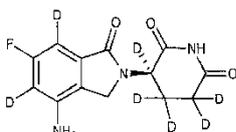
I-41



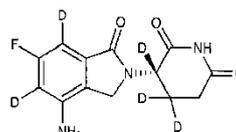
I-42



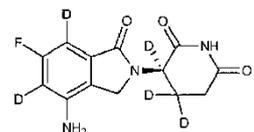
I-43



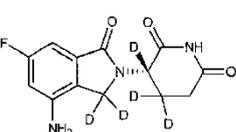
I-44



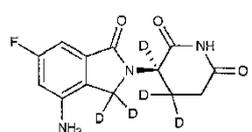
I-45



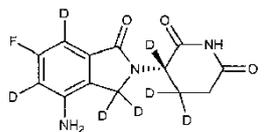
I-46



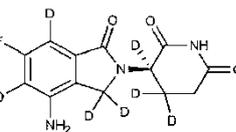
I-47



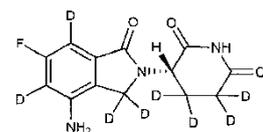
I-48



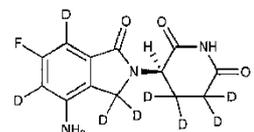
I-49



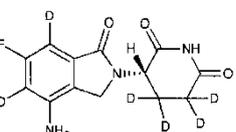
I-50



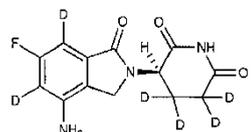
I-51



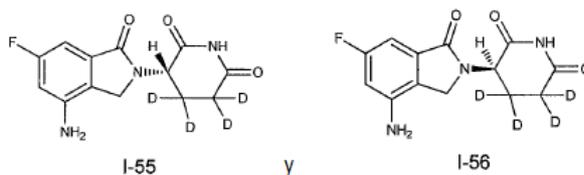
I-52



I-53



I-54



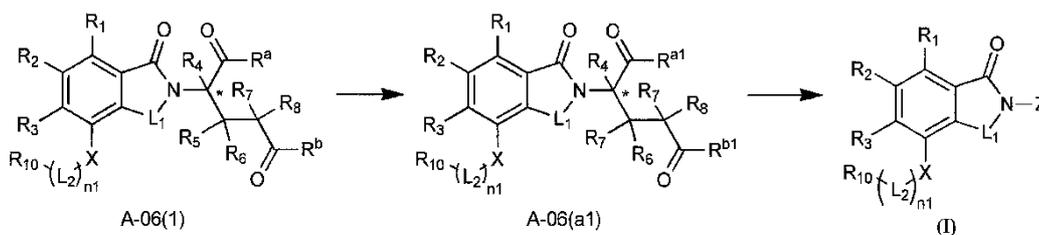
Deuterio (D o ^2H) es un isótopo de hidrógeno estable no radioactivo, su peso atómico es 2,0144. El hidrógeno existe en la forma de una mezcla isotópica de H (hidrógeno o protio), D (^2H o deuterio) y T (^3H o tritio) en natural, siendo la abundancia de deuterio 0,0156%. Según el conocimiento técnico común en el campo, de todos los compuestos cuyas estructuras contienen átomos de hidrógeno naturales, el átomo de hidrógeno representa realmente una mezcla de H, D y T. Por lo tanto, si un compuesto contiene un deuterio cuya abundancia es mayor a la de su abundancia natural 0,0156% en cualquier posición, estos compuestos deberán considerarse no naturales o enriquecidos con deuterio, por lo tanto, estos compuestos son nuevos en relación con sus análogos no enriquecidos.

En la presente invención, compuesto "enriquecido con deuterio" se refiere a un compuesto de fórmula general (I), sal, solvato, polimorfo, estereoisómero o compuestos isotópicos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que la abundancia de deuterio es mayor que su abundancia natural en cualquier posición correspondiente. Por lo tanto, en el compuesto "enriquecido con deuterio", la abundancia de deuterio en la posición correspondiente es probablemente entre más de 0,0156% y 100%. La posición enriquecida con deuterio está representada por D, mientras que la posición no enriquecida con deuterio está representada por H. Según el conocimiento técnico común en el campo, se puede elidir el símbolo H en la posición no enriquecida con deuterio. Un ejemplo de un proceso para preparar un compuesto enriquecido con deuterio es reemplazar el hidrógeno por deuterio, o emplear material de partida enriquecido con deuterio para sintetizar el compuesto.

En la presente invención, el porcentaje de deuterio en el deuterio enriquecido o la abundancia de deuterio se refieren al porcentaje molar.

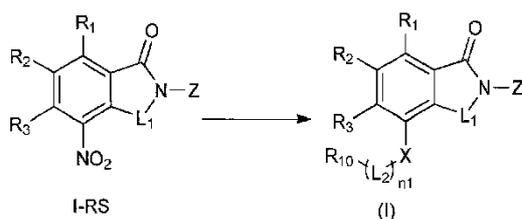
En la presente invención, no enriquecido con deuterio se refiere al hidrógeno en natural, que está en la forma de una mezcla de isótopos H (hidrógeno o protio), D (^2H o deuterio) y T (^3H o tritio).

La presente invención proporciona también un proceso para preparar el derivado de isoindolina representado por la fórmula general (I) que se puede sintetizar según procesos conocidos con materiales disponibles en el mercado, preferiblemente, según el método A, que comprende llevar a cabo una reacción de desprotección con el compuesto A-06(1), tal como se muestra a continuación, para dar el compuesto de A-06(a1); seguido de una reacción de amidación con el compuesto A-06(a1), tal como se muestra a continuación, para dar el compuesto de fórmula general (I);



en el proceso del método A, en las definiciones del compuesto A-06(1), el compuesto A-06(a1) o la fórmula general (I), L_1 , L_2 , X, Z, *, R_1 - R_{10} y n_1 se definen como antes; uno de entre R^a y R^b es $\text{-NR}^a\text{R}^b$, el otro es $\text{-O}i\text{Bu}$, $\text{-O}Bn$ o -OMe ; uno de entre R^{a1} y R^{b1} es $\text{-NR}^{a1}\text{R}^{b1}$, el otro es -OH ; en la definición de $\text{-NR}^a\text{R}^b$, cada uno de entre R^a y R^b es independientemente H o D.

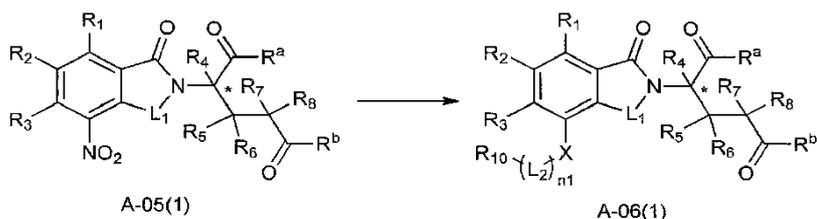
En la fórmula general (I), el compuesto de fórmula general (I) puede prepararse además según el método B, que comprende llevar a cabo una reacción de reducción con el compuesto I-RS, tal como se muestra a continuación, para dar el compuesto de fórmula general (I);



en el proceso del método B, en las definiciones del compuesto I-RS o la fórmula general (I), R₂ es un halógeno, n₁ es 0, X es NH o ND, R₁₀ es H o D, L₁, Z, R₁ y R₃ se definen como antes.

5 En el proceso del método A o el método B, las etapas y condiciones de la reacción de desprotección, la reacción de amidación, la reacción de reducción o la reacción de aminación reductora pueden ser las etapas y condiciones convencionales para dicha reacción en este campo. Cuando el átomo de carbono etiquetado con * contenido en Z en el compuesto A-06(1) o el compuesto A-06(a1), el compuesto I-RS, o fórmula general (I) es un centro quiral, se puede aislar el compuesto A-06(1), el compuesto A-06(a1), el compuesto I-RS o la fórmula general (I) respectivamente mediante el uso de un proceso de separación quiral convencional en el campo para dar un compuesto en configuración (R), un compuesto en configuración (R) enriquecido, un compuesto en configuración (S) o un compuesto en configuración (S) enriquecido por separado y hacerse reaccionar después en correspondencia para dar el compuesto de fórmula general (I).

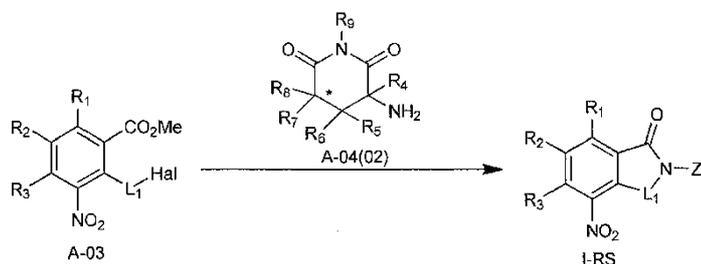
10 En el proceso del método A, en la fórmula general (I), el proceso para preparar el compuesto de fórmula general (I) puede comprender además llevar a cabo una reacción de reducción con el compuesto A-05(1), tal como se muestra a continuación, para dar el compuesto A-06(1);



en donde, en las definiciones de compuesto A-05(1) y A-06(1), L₁, L₂, R₁-R₈, R^a y R^b se definen como antes; en la definición del compuesto A-06(1), X es NH o ND, n₁ es 0; R₁₀ es H o D. Las etapas y condiciones utilizadas para la reacción de reducción pueden ser etapas y condiciones convencionales utilizadas para dicha reacción en este campo.

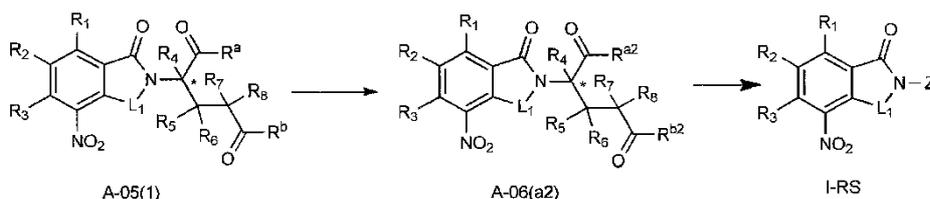
20 en donde, en la definición del compuesto Q-01, R₁-R₃ y L₁ se definen como antes.

En el proceso del método B, en el proceso para preparar el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), se prepara el compuesto I-RS según un proceso común para preparar dicho compuesto en este campo, preferiblemente, se prepara según el método D o el método E; el método D comprende preferiblemente llevar a cabo una reacción de acoplamiento con el compuesto A-03 y el compuesto A-04(2) o la sal del mismo, tal como se muestra a continuación, para dar el compuesto I-RS;



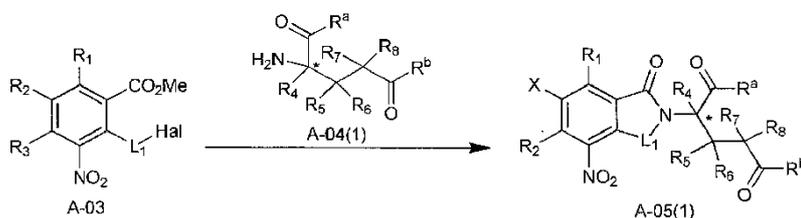
en donde, en la definición del compuesto A-03, A-04(2) o I-RS, L₁, Z, *, R₁-R₈ se definen como antes; en la definición del compuesto A-03, Hal es un halógeno (p. ej. Cl, Br o I). Las etapas y condiciones utilizadas para la reacción de acoplamiento pueden ser etapas y condiciones convencionales utilizadas para dicha reacción en este campo.

30 El Método E comprende preferiblemente la desprotección del compuesto A-05(1), tal como se muestra a continuación, para dar el compuesto A-06(a2), seguido de una realización de la reacción de amidación con el compuesto A-06(a2) para dar el compuesto I-RS;



en donde, en la definición del compuesto A-05(1), A-06(a2) o I-RS, L₁, Z, *, R₁-R₈, R^a y R^b se definen como antes; uno de entre R^{a2} y R^{b2} es $\frac{1}{2}\text{-NR}^{\text{a}''}\text{R}^{\text{b}''}$, el otro es $\frac{1}{2}\text{-OH}$; en la definición de $\frac{1}{2}\text{-NR}^{\text{a}''}\text{R}^{\text{b}''}$, cada uno de entre R^{a''} y R^{b''} es independientemente H o D. Las etapas y condiciones utilizadas en la reacción de desprotección y la reacción de amidación pueden ser etapas y condiciones convencionales utilizadas para dichas reacciones en este campo.

En el proceso del método A, el proceso para preparar compuesto A-06(1) puede comprender además preferiblemente llevar a cabo una reacción de acoplamiento con el compuesto A-03 y el compuesto A-04(1), tal como se muestra a continuación, para dar el compuesto A-05(1);

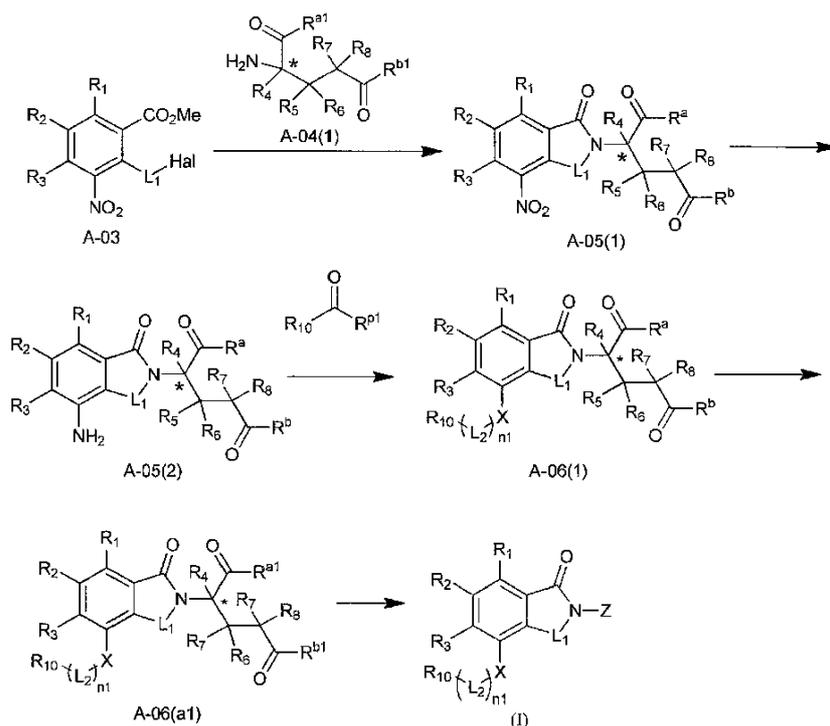


10 en donde, en la definición del compuesto A-03, A-04(1) o A-05(1), L₁, *, R₁-R₈, R^a y R^b se definen como antes; Hal es halógeno (p. ej. Cl, Br o I). Las etapas y condiciones utilizadas para la reacción de acoplamiento pueden ser etapas y condiciones convencionales utilizadas para dicha reacción en este campo.

El proceso para preparar el derivado de isoindolina que tiene una estructura de fórmula (I) comprende las etapas a las que se hace referencia específicamente en el Esquema A y Esquema P:

15 Esquema A: acoplamiento del haluro de bencilo A-03 con el derivado de aminoácido A-04(1) para dar el producto A-05(1), seguido de la desprotección para dar el compuesto A-05(2), y que se convierte a amina A-06(1) llevando a cabo

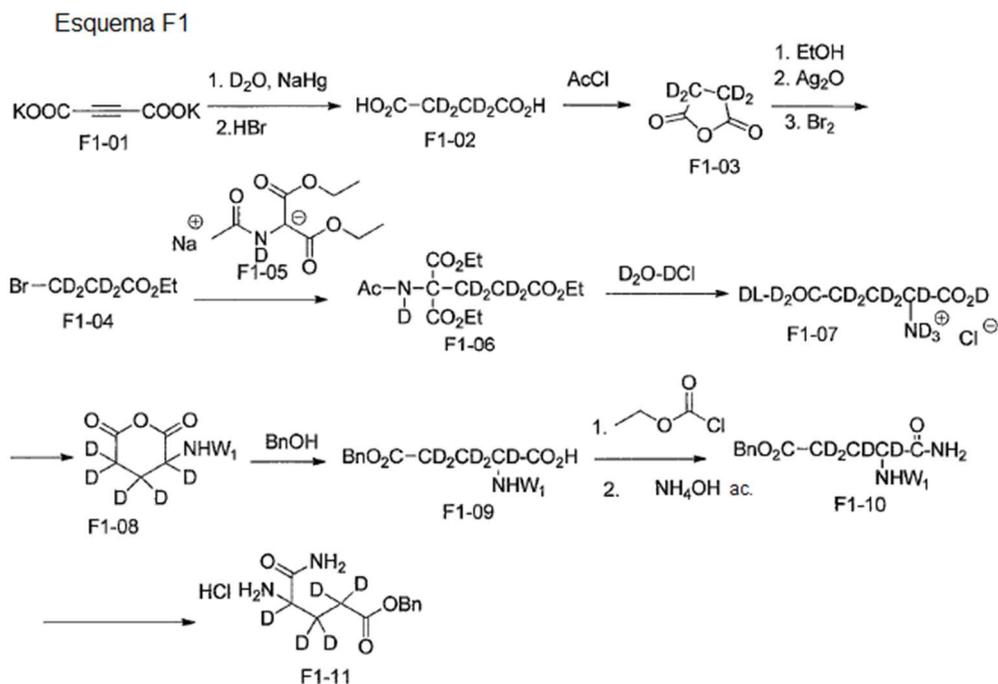
una reacción de aminación reductora con aldehído $\text{R}_{10}\text{-C(=O)-R}^{\text{p}1}$. Por último, se llevan a cabo una reacción de desprotección y una reacción de ciclación para dar el compuesto objetivo (I), que es específicamente, como sigue:



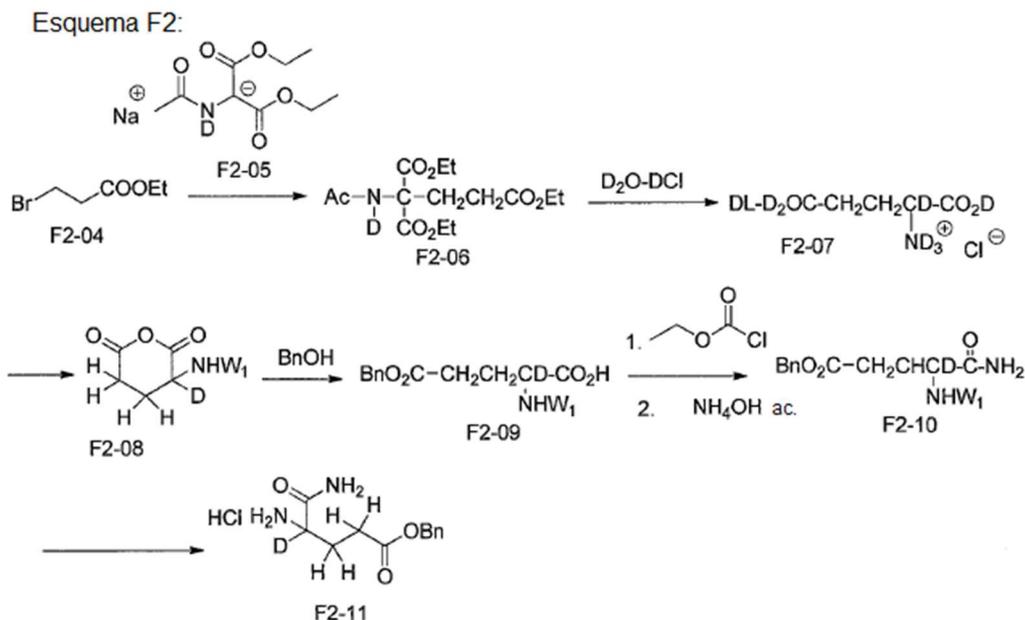
En el Esquema A, la definición de cada letra y cada grupo es como anteriormente.

El material de partida A-03 está disponible en el mercado o se puede sintetizar según un proceso conocido (véase Söderberg et al. *Org. Syn.* (2003) 80, 75; los documentos US 4.678.500; US 2012/0053159 y US 2007/0255076).

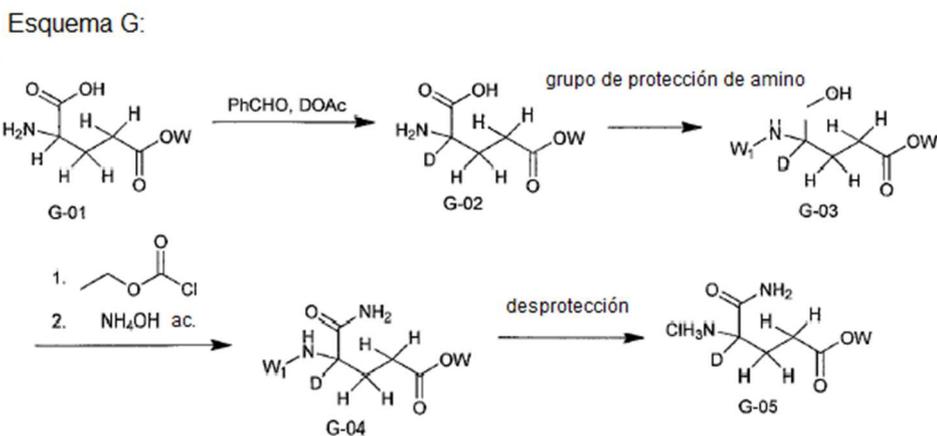
- 5 El derivado de aminoácido A-04(1) está disponible en el mercado o se puede sintetizar según un proceso conocido (véase Chen et al. *Biotechnol. Lett.* (1992) 14, 269; publicaciones internacionales WO 2012/015986; WO 2012/068512; publicación estadounidense US 2012/0053159; Manesis et al. *J.Org.Chem.* (1987) 52, 5342; Stogniew et al. *J. Labelled Compd. RAD.* (1981) 18, 897; Blomquist et al. *J. Org. Chem.* (1966) 31, 4121), se refiere específicamente a los Esquemas F1, F2 y G.



- 10 Se reduce F1-01 con Na-Hg en deuteróxido para dar F1-02 enriquecido con deuterio. Se deshidrata del diácido F1-02 con cloruro de acetilo para dar anhídrido de ácido F1-03, seguido de reacción con etanol anhidro, oxido de plata y bromo respectivamente, para dar el compuesto bromo F1-04. Se trata F1-04 con reactivo F1-05 (Blomquist et al. *J.Org.Chem.* (1966) 31, 4121) para dar éster de trietilo F1-06. Se calienta F1-06 en D₂O-DCl formando así aminoácido enriquecido con deuterio F1-07, seguido de protección del grupo amino con un grupo protector de amino (p. ej., Boc, Cbz) y se convierte anhídrido acético en anhídrido ácido F1-08 por deshidratación. Se trata F1-08 con alcohol bencílico seguido de reacción, respectivamente, con cloroformiato de etilo y amoníaco acuoso y, finalmente, desprotección para dar el compuesto objetivo F1-11. En la definición de F1-08, F1-09 y F1-10, W1 es un grupo protector de amino convencional en la técnica.
- 15



5 Se trata F2-04 (disponible en el mercado) con reactivo F2-05 (Blomquist et al. J. Org. Chem. (1966) 31, 4121) para dar éster trietilo F2-06. Se calienta F2-06 en D₂O-DCl formando así aminoácido enriquecido con deuterio F1-07, seguido de protección de grupo amino con un grupo de protección de amino (p. ej., Boc, Cbz) y se convierte anhídrido acético en anhídrido ácido F2-08 por deshidratación. Se trata F2-08 con alcohol bencílico, seguido de la reacción, respectivamente, con cloroformiato de etilo y amoníaco acuoso y, finalmente, desprotección para dar el compuesto objetivo F2-11, En la definición de F2-08, F2-09 y F2-10, W1 es un grupo protector de amino convencional en la técnica:



10 en el Esquema G, W es t-Bu o -Bn W1 es un grupo protector de amino convencional en la técnica, como Boc, Cbz, etc.

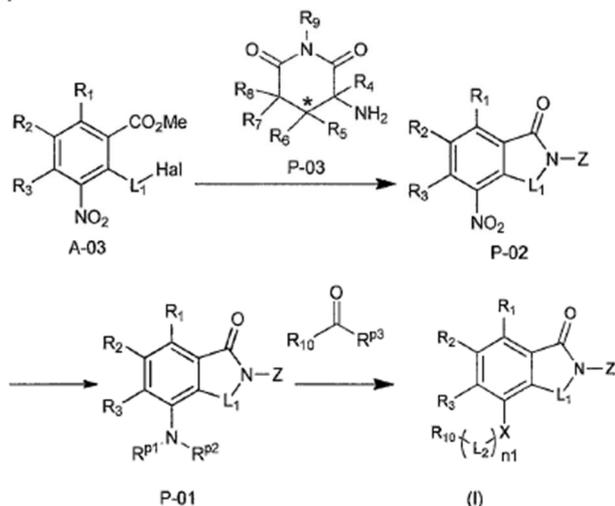
15 Se trata el éster G-01 con benzaldehído en ácido acético deuterado para dar el compuesto enriquecido con deuterio G-02, Se protege el grupo amino en G-02 con un grupo protector de amino, seguido de la reacción, respectivamente, con cloroformiato de etilo y amoníaco acuoso para dar amida G-04. Se puede eliminar el grupo protector de amino en G-04 según un proceso de desprotección convencional en la técnica (p. ej., acidólisis o reducción), convirtiéndose así en el compuesto objetivo G-05.

Se hace reaccionar el material A-03 con el compuesto amino P-03 para dar el compuesto P-02, seguido de reducción

y aminación reductora con aldehído $\text{R}_{10}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{p}3}$ para dar el compuesto que tiene la estructura de la fórmula general (I). El compuesto amino P-03 está disponible en el mercado o se puede sintetizar según un proceso conocido (véase

publicaciones internacionales WO 2012/ 015986; WO 2012/ 068512; Muller et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (1999) 9, 1625).

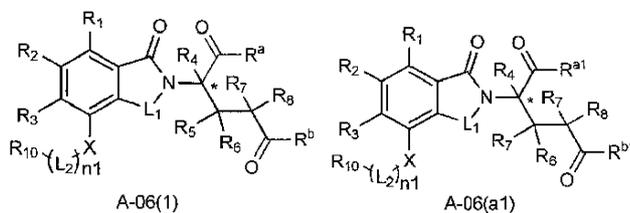
Esquema P:



en el Esquema P, la definición de cada letra y cada grupo es como anteriormente.

- 5 Las condiciones y etapas empleadas en las reacciones químicas relacionadas con las rutas de reacción mencionadas pueden ser condiciones y etapas convencionales para dichas reacciones en la técnica y los compuestos obtenidos a través de los procesos mencionados pueden modificarse además en posiciones periféricas para dar otros compuestos objetivos de la presente invención.

- 10 La presente invención proporciona también un producto intermedio compuesto A-06(1) o A-06(a1) para preparar el derivado de isoindolina que tiene una estructura de fórmula general (I):



en la definición del compuesto A-06(1) o A-06(a1), L₁, L₂, n₁, Z, *, R₁-R₁₀, R^a, R^b, R^{a1} y R^{b1} se definen como antes; en

la definición del compuesto A-06(1), uno de entre R^a y R^b es $\text{-}\overset{\xi}{\text{N}}\text{-NR}^{\text{a}''}\text{R}^{\text{b}''}$, el otro es $\text{-}\overset{\xi}{\text{O}}\text{tBu}$, $\text{-}\overset{\xi}{\text{O}}\text{Bn}$ o $\text{-}\overset{\xi}{\text{O}}\text{Me}$;

en la definición del compuesto A-06(a1), uno de entre R^{a1} y R^{b1} es $\text{-}\overset{\xi}{\text{N}}\text{-NR}^{\text{a}''}\text{R}^{\text{b}''}$, el otro es $\text{-}\overset{\xi}{\text{O}}\text{H}$; en la definición de $\text{-}\overset{\xi}{\text{N}}\text{-NR}^{\text{a}''}\text{R}^{\text{b}''}$, cada uno de entre R^{a''} y R^{b''} es independientemente H o D.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz y/o profilácticamente eficaz de la sustancia seleccionada del grupo que consiste en derivados de isoindolina que tienen una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero y el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica puede formularse para cualquier forma de administración, incluyendo inyección (intravenosa), mucosa, administración oral (preparación sólida y líquida), inhalación, administración ocular, administración rectal, administración tópica o parenteral (infusión, inyección, implantación, subcutánea, vena, arteria, intramuscular). La composición farmacéutica de la presente invención también puede ser una forma de dosificación de liberación controlada o de liberación retardada. Entre los ejemplos de preparación oral sólida se incluyen, pero no se limitan a polvo, cápsula, gotas, cápsulas blandas o comprimidos.
- 25 Entre los ejemplos de preparación líquida administrada por vía oral o mucosa se incluyen, pero no se limitan a suspensión, emulsión, elixir y solución. Entre los ejemplos de preparación tópica se incluyen, pero no se limitan a emulsión, gel, pomada, crema, parche, pasta, espuma, loción, gotas y preparación de suero. Entre los ejemplos de preparación para

administración parenteral, se incluyen pero no se limitan a solución para inyección, preparación deshidratada que puede disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable, suspensión inyectable y emulsión inyectable. Entre los ejemplos de otras preparaciones adecuadas del compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, se incluyen pero no se limitan a gotas oculares y otras preparaciones oftálmicas; aerosol, como pulverizador o inhalación nasal; formas de dosificación líquidas para administración parenteral; supositorios y pastillas.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable, como puedan ser los que se utilizan ampliamente en el campo de fabricación de fármacos. Los excipientes se utilizan principalmente para proporcionar una composición farmacéutica segura, estable y funcionalizada y también pueden proporcionar un proceso que hace que el principio activo se disuelva a una velocidad deseada o promueve la absorción eficaz de los principios activos después de la administración a un paciente. Los excipientes pueden ser una carga inerte o pueden proporcionar ciertas funciones, como estabilización del valor de pH general de la composición o prevención de una degradación de los principios activos de la composición.

Según una realización de la presente invención, el excipiente farmacéuticamente aceptable puede comprender además un aglutinante, un agente de suspensión, un emulsionante, un diluyente, una carga, un agente de granulado, un adhesivo, un agente disgregante, un lubricante, un agente anti-adherente, un deslizante, un agente de humectación, un agente gelificante, un retardador de la absorción, un inhibidor de la disolución o un agente reforzante, un adsorbente, un tampón, un agente quelante, un conservante, un colorante, un agente aromatizante y un agente edulcorante. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede presentarse en muchas formas según la preparación requerida. Por ejemplo, para la preparación oral líquida, entre los vehículos y aditivos adecuados se incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, colorantes, etc. Como otro ejemplo ilustrativo más, para la preparación oral sólida, entre los vehículos y aditivos adecuados se incluyen almidón, azúcar, diluyente, agente de granulado, lubricante, adhesivo, agente disgregante, etc. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables normalmente deberán ser no tóxicos. La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o más vehículo(s)/excipiente(s) adecuado(s). La cantidad y el tipo de excipiente varían dependiendo de los requisitos. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente vehículo(s)/excipiente(s) adecuado(s) para añadirlos a la composición farmacéutica de la presente invención sobre la base del contenido descrito en la presente memoria.

La composición farmacéutica de la presente invención, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz de la sustancia seleccionada del grupo que consiste en los compuestos que tienen una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo o el estereoisómero, el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden prepararse sobre la base del contenido descrito en la presente memoria según cualquiera de los procesos conocido entre los expertos en la técnica. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede prepararse mezclando el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable, sobre la base de la tecnología farmacéutica de medicina común. La tecnología incluye, pero no se limita a mezclado convencional, disolución, granulado, emulsión, levigación, envoltura, inclusión o procedimiento de criodesecación.

Según una realización de la presente invención, además de la sustancia seleccionada del grupo que consiste en los compuestos que tienen una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más de uno de otros agentes terapéuticos. A continuación, se describen los otros agentes terapéuticos que pueden estar comprendidos en la composición farmacéutica de la presente invención. La cantidad y el tipo de los otros agentes terapéuticos depende de la enfermedad, el síntoma o el trastorno que se vaya a tratar o prevenir, la gravedad de la enfermedad, el síntoma o el trastorno, los factores del individuo al que se vaya a administrar, como puedan ser la edad, el peso, el estado físico, etc., la ruta de administración, etc.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una preparación de liberación controlada del compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo. Tal como se utiliza en la presente memoria, "preparación de liberación controlada" se refiere a una preparación, en donde el principio activo terapéutico de la composición tiene una velocidad de liberación controlada, o una liberación de retardo específica para controlar el sitio de liberación del principio activo terapéutico en el individuo al que se le administra. Una preparación de liberación controlada puede incluir un agente de liberación controlada, como pueda ser un agente de liberación sostenida (liberación sostenida o liberación retardada) y un agente de liberación retardada (liberación retardada).

Tal como se utiliza en la presente memoria, "liberación sostenida" y "liberación retardada" se refiere a prolongar la liberación del principio activo terapéutico desde la composición farmacéutica. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "liberación retardada" se refiere a que se libera el principio activo terapéutico desde la composición farmacéutica en un sitio específico o en un entorno requerido después de que la composición administrada al individuo alcanza el entorno requerido y transcurre un determinado período.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "agente de liberación sostenida" y "agente de liberación retardada" se refiere a un compuesto o un aditivo que controla la liberación del principio activo terapéutico desde la composición de modo que causa que la liberación sea gradual y prolongar el tiempo de liberación. El agente de liberación sostenida o retardada puede hacer que se libere el principio activo terapéutico dentro de un período de tiempo específicamente largo después de que se ha administrado la composición al individuo.

Según una realización de la presente invención, la liberación controlada del compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, la forma cristalina, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, desde la composición de la presente invención puede conseguirse mediante diversas condiciones, entre dichas condiciones se incluyen, pero no se limitan a valor de pH, temperatura, enzima, agua y otras condiciones fisiológicas o compuesto. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede incluir además un revestimiento entérico, en donde el revestimiento entérico controla la liberación del compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, y permite una liberación gradual y continua desde la composición a lo largo de un período de tiempo requerido. Esto hace que el compuesto tenga efectos terapéuticos o preventivos a lo largo de un período de tiempo prolongado.

Según una realización de la presente invención, la composición farmacéutica de liberación controlada puede comprender además otro agente u otros agentes terapéuticos tal como se describe a continuación.

Las personas expertas en la técnica pueden estar familiarizadas con las preparaciones de liberación controlada apropiadas, los agentes de liberación sostenida o retardada, sobre la base del contenido descrito en la presente memoria. Entre los ejemplos no exhaustivos de agentes de liberación controlada que se pueden incorporar en la composición farmacéutica de la presente invención para proporcionar una composición de liberación controlada, se incluyen polímeros, como hidroxipropil metil celulosa, gel, membrana permeable, partícula, liposoma, microesfera y combinaciones de los mismos. Cualquiera de las composiciones descritas en la presente memoria puede ser adecuada para la preparación de liberación controlada, como pueden ser comprimidos, cápsula, cápsulas blandas y gotas.

Según una realización de la presente invención, la cantidad terapéutica o profiláctica del compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, cualquier composición farmacéutica y preparación del mismo etc., puede administrarse a un individuo a lo largo de un período de tiempo (ciclo de suministro de fármaco) según el proceso descrito en la presente invención, seguido de un período sin el compuesto (ciclo sin suministro de fármaco). El ciclo de suministro de fármaco y el ciclo de suministro sin fármaco se pueden repetir las veces requeridas. La duración y el momento requeridos del ciclo de suministro de fármaco y el ciclo de suministro sin fármaco dependen del tipo y/o gravedad de la enfermedad, el síntoma y el trastorno que se trate y prevenga, así como el género, la edad, el peso del individuo y otros parámetros (p. ej., el estado biológico, físico y fisiológico del individuo, etc.). Las personas expertas en la técnica pueden determinar suficientemente una duración y el momento adecuado para el ciclo de suministro de fármaco y el ciclo de suministro sin fármaco sobre la base del contenido descrito en la presente memoria.

El compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, puede utilizarse para múltiples propósitos incluyendo pero sin limitarse a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad, síntoma o trastorno causado por TNF- α o relacionado con una regulación anormal de la actividad de TNF- α .

Por tanto, en un aspecto general, la presente invención se refiere a una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del derivado de isoindolina que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, síntoma o trastorno. En las publicaciones de patente PCT WO2012015986 y WO2006018182 y la publicación de patente estadounidense US20100204227 se incluyen ejemplos muy conocidos de enfermedades, síntomas o trastornos en el campo, pero no se limita a ellos.

En una realización, la enfermedad, síntoma o trastorno se selecciona entre enfermedades neoplásicas o cancerosas; enfermedades autoinmunes, como enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, dermatitis atópica, alopecia aerata autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad del oído interno autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (Alps), enfermedad de Behcet, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad celíaca, síndrome de fatiga crónica y síndrome de inmunodeficiencia (CFIDS), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, penfigoide cicatricial, enfermedad de aglutinina fría, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, enfermedad de Deigo, dermatomiositis, dermatomiositis juvenil, lupus eritematoso discoide, eczema, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia - miositis de fibra, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain Barre, tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía IgA, diabetes melitus dependiente de insulina (tipo I), artritis juvenil, lupus eritematoso, enfermedad de Meniere, enfermedad de tejido conectivo mixto, esclerosis múltiple, miastenia grave, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, poliarteritis nudosa, policondritis, síndrome poliglandular, polimialgia reumática, polimioitis y dermatomiositis, agamaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria, psoriasis, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, fiebre reumática, artritis reumatoide,

5 sarcoidosis, escleroderma, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, síndrome de la persona rígida, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de célula gigante, colitis ulcerosa, uveítis, vasculitis, vitíligo, granulomatosis de Wegener y enfermedad de Wilson autoinmune; enfermedad pulmonar, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad del sistema nervioso, como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, epilepsia y trastorno bipolar; enfermedad cardiovascular, como aterosclerosis, infarto de miocardio, osteoporosis, enfermedad metabólica, como obesidad, diabetes tipo II; síndrome de dificultad respiratoria en adulto; enfermedad de reabsorción ósea, como artritis; hipercalcemia; reacción de injerto frente a huésped; malaria cerebral; enfermedad inflamatoria, como acné, artritis, asma, aterosclerosis, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, colitis, enfermedad de Crohn, dermatitis, diverticulitis, nefritis glomerular, hepatitis, hipersensibilidad, enfermedad intestinal inflamatoria; 10 cistitis intersticial, síndrome de intestino irritable (IBS), lupus eritematoso, nefritis, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, artritis reumatoide, sarcoidosis, rechazo a injerto, colitis ulcerosa, vasculitis, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, ictus, choque circulatorio, infección por VIH, SIDA e infección oportunista de SIDA; otras enfermedades, como espondilitis reumatoide, osteoartritis y otros trastornos artríticos, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, enfermedad de injerto frente a huésped, emaciación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, 15 eritema nudoso leproso, trastornos relacionados con cAMP, como choque séptico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome séptico, lesión por reperfusión isquemia, malaria, infección micobacteriana, meningitis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo a trasplante, lesión por radiación, lesión por hipoxia alveolar; infección vírica, como infecciones causadas por herpes virus; conjuntivitis vírica; o dermatitis atópica.

20 Entre los ejemplos de enfermedades neoplásicas o cancerosas se incluyen pero no se limitan a leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mieloide aguda cariotipo, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia mieloide, carcinoma adrenocortical, linfoma de Burkitt, linfoma relacionado con SIDA, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grande, linfoma folicular de grado bajo, linfoma de Hodgkin, 25 linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, mieloma quiescente, síndrome mielodisplásico, linfoma de células del manto, mieloma indolente, enfermedad mieloproliferativa crónica, linfoma del sistema nervioso central (SNC), cáncer de ano, astrocitoma, tumor rabdoide/teratoide atípico, carcinoma de célula basal, colangiocarcinoma, cáncer de vejiga, osteoma, osteoma teoide, osteocondroma, osteoblastoma, osteosarcoma, encondroma, quiste óseo aneurismático, displasia ósea fibrosa, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, fibrosarcoma, sarcoma pleomórfico indiferenciado, tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, meduloblastoma, tumor epitelial medular, tumor de célula pineal, cáncer de mama, cáncer de bronquio, tumor carcinoide, cáncer del cuello uterino, cordoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, carcinoma embrional, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer esofágico, neuroblastoma olfatorio, tumor de células germinativas extracraneales, tumor de células germinativas gonadales, colangiocarcinoma, 30 melanoma intraocular, retinoblastoma, retinoblastoma, carcinoma de vejiga urinaria, cáncer gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, tumor trofoblástico gestacional, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, carcinoma hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumor de células de los islotes, sarcoma de Capocci, carcinoma de célula renal, histiocitosis de célula de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labios y oral, cáncer de pulmón, carcinoma de célula de Merkel, mesotelioma, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, cáncer nasal y de los senos paranasales, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, carcinoma epitelial ovárico, tumor de células germinales ováricas, tumor de ovario maligno potencial bajo, 40 cáncer de páncreas, tumor de células de los islotes, carcinoma pancreático, papiloma, paraganglioma, carcinoma paratiroides, cáncer de pene, carcinoma de faringe, feocromocitoma, tumor de célula plasmática, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata hormono-refractario, cáncer de próstata independiente de andrógeno, cáncer de próstata no metastásico en fase IV dependiente de andrógeno, cáncer de próstata insensible a hormona, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, cáncer rectal, glioblastoma retinal, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salivar, sarcoma de tejido blando, sarcoma uterino, cáncer de piel (melanoma), carcinoma de célula escamosa, cáncer de piel de célula Merkel, cáncer de intestino delgado, cáncer de cuello uterino escamoso, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer del tracto urinario, carcinoma endometrial, sarcoma de útero, cáncer de vagina, cáncer vulvar, astrocitoma, carcinoma hepatocelular, microglobulinemia de Waldenstrom, 50 nefroblastoma.

En una realización preferida, la enfermedad, síntoma o trastorno se selecciona entre síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma difuso de linfocitos B grande, linfoma del sistema nervioso central, linfoma de no Hodgkin; carcinoma de tiroides papilar y folicular; cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia linfocítica crónica, amiloidosis, síndrome de dolor regional complejo de tipo I; melanoma maligno, radiculopatía, 55 mielofibrosis, glioblastoma, glioma sarcomatoso, glioma maligno, tumor de células plasmáticas refractario, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma folicular, melanoma ciliar y crónico, melanoma irídico, melanoma ocular recurrente, melanoma de extensión extraocular, tumor sólido, linfoma de linfocitos T, linfoma eritroide, leucemia monoclonal y monocítica; leucemia mieloide, tumores cerebrales, meningiomas, tumor de la médula espinal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de ovarios, carcinoma de célula renal, mielofibrois, linfoma de Burkitt, 60 linfoma de Hodgkin, linfoma de célula grande, astrocitoma, carcinoma hepatocelular y macroglobulinemia primaria (macroglobulinemia de Waldenstrom). En una realización, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o inefectivo con el tratamiento de quimioterapia o radioterapia.

Las personas expertas en la técnica entienden que la cantidad terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz del compuesto utilizado en la presente invención puede variar según los factores para un individuo concreto, como puedan ser la edad, la dieta, la salud, etc., la gravedad, la complicación y el tipo de síntomas, enfermedad o trastorno que se vaya a tratar o prevenir, así como la preparación utilizada, etc. Según las descripciones de la presente invención, las personas expertas en la técnica pueden determinar fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz requerida del compuesto administrado al individuo, para inducir la respuesta biológica o médica deseada en el individuo.

Según una realización de la presente invención, el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo puede utilizarse para regular la actividad o generación de TNF- α o IL-2. En una realización, cuando se utiliza el término "regular" para describir la actividad o generación de una molécula específica, se refiere a la inhibición de la actividad o generación de la molécula. Sin embargo, en otra realización, cuando se utiliza el término "regular" para describir la actividad o generación de una molécula específica, se refiere a la disminución o potenciación de la actividad o generación de la molécula.

Por lo tanto, la presente invención proporciona también un proceso para regular la generación o actividad de TNF- α o IL-2. Según una realización de la presente invención, el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, o la composición del mismo puede administrarse a un individuo para regular la generación y actividad de TNF- α o IL-2, lo cual se puede utilizar además para tratar o prevenir una enfermedad, un síntoma o un trastorno asociado con la regulación anormal de TNF- α o IL-2, o caracterizada por la regulación anormal de TNF- α o IL-2.

En una realización preferida, el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, o la composición del mismo se administra al individuo para regular la generación y actividad de TNF- α o IL-2 para tratar o prevenir cáncer o inflamación.

En cualquiera de los procesos descritos en la presente invención, el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden utilizarse en solitario o en combinación con radioterapia o radioinmunoterapia o similar, y además se pueden utilizar en combinación con uno o más de un agente(s) terapéutico(s) que tenga(n) una actividad farmacéutica (a lo que se hace referencia en adelante como "otro(s) agente(s) terapéutico(s)").

Según una realización de la presente invención, el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo utilizado en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede tener efectos sinérgicos cuando se trata o previene cualquier enfermedad, síntoma o trastorno, según el contenido descrito en la presente memoria.

Según una realización de la presente invención, el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser un compuesto natural, semisintético o sintético. En otra realización, el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser una molécula pequeña, como pueda ser una molécula orgánica o inorgánica sintética, o una molécula más grande o biomolécula, como puedan ser proteínas o ácidos nucleicos con actividad farmacológica. En una realización, el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser compuestos anti-angiogénicos, de inmunorregulación, de inmunoterapia, quimioterapéuticos o de hormonas.

Entre los ejemplos de el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) adecuados para la presente invención se incluyen pero no se limitan a anticuerpos monoclonales y policlonales como obinutuzumab(Gazyva®), nivolumab (opdivo®), pembrolizumab (keytruda®), elotuzumab, anticuerpo anti Her2/neu (p. ej. trastuzumab (nombre comercial: herceptin®) y pertuzumab (nombre comercial: Omnitarg™); abciximab (nombre comercial: ReoPro®), rituximab (nombre comercial: mabthera®), basiliximab (nombre comercial: simulect®), palivizumab (nombre comercial: Synagis®), infliximab (nombre comercial: remicade®), trastuzumab (nombre comercial: herceptin®), alemtuzumab (nombre comercial: Campath®), ibritumomab tiuxetan (nombre comercial: Zevalin®), adalimumab (nombre comercial: Humira®), omalizumab (nombre comercial: Xolair®), tositumomab-I-131 (nombre comercial: Bexxar®), cetuximab (nombre comercial: Erbitux®), natalizumab (nombre comercial: Tysabri®), tocilizumab (nombre comercial: Actemra®), panitumumab (nombre comercial: Vectibix®), ranibizumab (nombre comercial: Lucentis®), eculizumab (nombre comercial: Soliris®), certolizumab pegol (nombre comercial: Cimzia®), golimumab (nombre comercial: Simponi®), canakinumab (nombre comercial: Ilaris®), ustekinumab (nombre comercial: Stelara®), ofatumumab (nombre comercial: Arzerra®), denosumab (nombre comercial: Prolia®), motavizumab (nombre comercial: Numax®), edrecolomab (nombre comercial: Panorex®), raxibacumab (nombre comercial: ABThrax®), belimumab (nombre comercial: Benlysta®), ipilimumab (nombre comercial: Yervoy®), brentuximab vedotin (nombre comercial: Adcetris®), pertuzumab (nombre comercial: Perjeta® u Omnitarg™), ado-Trastuzumab emtansina (nombre comercial: adcylla®), anticuerpo monoclonal anti-CD40, anticuerpo anti-TNF- α y anticuerpo VEGFR (p. ej., bevacizumab (nombre comercial: Avastin™); inhibidor de Akt; inhibidor de ALK; inhibidor de AMPK; diglonucleótido antiparalelo; agente quimioterapéutico alquilante, como mostazas de nitrógeno (p. ej., ciclofosfamida), Mecloretamina, HN2 (nombre comercial: Mustardgen), Uramustina, mostaza de uracilo, Melfalán, Clorambucil, Ifosfamida y Bendamustina; Nitrosoureas (p. ej., Carmustina), Lomustina y Estrepto-zocina; sulfonato de alquilo (p. ej., Busulfán); y aziridinas como

Tiotepa; agente quimioterapéutico a base de platino (p. ej., Cisplatino, Carboplatino, Nedaplatino, Oxaliplatino, Satraplatino y tetranitrato de Triplatino, Procarbazona, Altretamina, Dacarbazina, Mitozolomida y Temozolomida; inhibidor de APC; gen regulador de apoptosis; regulador de apoptosis; inhibidor de ATM/ATR; inhibidor de aurora quinasa; inhibidor de Axl; inhibidor de Bcl-2; antagonista de BCR/ABL; inhibidor de bFGF; inhibidor de BTK; inhibidor de caseína quinasa (ICOS); inhibidor de cisteína proteínasa; CAR-T; inhibidor de CDK como palbociclib; inhibidor de ChK; inhibidor de c-Kit; inhibidor de c-Met; inhibidor de EGFR; inhibidor de c-Myc; inhibidor de C-RET; inhibidor de CSF-1R; citoquina; inhibidor de ADN-PK; inhibidor de dineína; inhibidor de receptor de EGF; inhibidor de EGFR; inhibidor de EGFR/ERBB; inhibidor de receptor de proteína hepática; inhibidor de ERK; agonista de estrógeno; antagonista de estrógeno; inhibidor de FAK; inhibidor de FGFR; inhibidor de FLT3; antagonista de receptor GF; inhibidor de glutatión; inhibidor de GSK- 3; inhibidor de proteína 90 de choque de calor (p. ej., 17-AAG); factor de crecimiento hemopoyético; inhibidor de HDAC; inhibidor de receptor de andrógeno, inhibidor de biosíntesis de andrógeno; inhibidor de HER2; inhibidor de HIF; inhibidor de histona deacetilasa (p. ej., SAHA y LAQ 824); inhibidor de HSP; inhibidor de IAP; inhibidor de IGF-1R; inhibidor de I κ B quinasa; inhibidor de receptor de factor 1 de crecimiento de tipo insulina; inhibidor de integrina; agonista de interferón; interferón; interleuquina; inhibidor de JAK; inhibidor JNK; factor inhibitorio de leucemia; leucocito interferón α ; inhibidor de lisofosfatidato aciltransferasa; inhibidor de matrilisina; inhibidor de metalo-proteínasa de la matriz; inhibidor de Mdm2; inhibidor de MEK; inhibidor de MIF; inhibidor de mTOR; oligonucleótido; inhibidor de P13K (p. ej., wortmanina); inhibidor de p38 MAPK; inhibidor de p53; inhibidor de PAK; inhibidor de PARP; inhibidor de PDGFR; inhibidor de PDK-1; inhibidor de PD-1; inhibidor de PD-L1; inhibidor de fofatasa; inhibidor de Pim; inhibidor de PKC; inhibidor de PLK; agente inmunomodulador a base de proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidor de proteína tirosina fosfatasa; inhibidor de purina nucleósido fosforilasa; inhibidor de RacGTPasa; inhibidor de Raf; inhibidor de proteína farnesil transferasa Ras; inhibidor de Ras; inhibidor de Ras-GAP; inhibidor de ROCK; inhibidor S6 quinasa; inhibidor de transducción de señal; inhibidor de deacetilasa; inhibidor de Src; inhibidor de STAT; inhibidor de survivina; inhibidor de Syk; inhibidor de telomerasa; inhibidor de TNF- α ; inhibidor de topoisomerasa; inhibidor de Trk; inhibidor de tirosina quinasa; antagonista de receptor uroquinasa; inhibidor de quinasa de receptor de crecimiento endotelial vascular (p. ej., PTK787); inhibidor de VDA; inhibidor de VEGFR (p. ej., inhibidor de quinasa específica flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidor de Weel; e inhibidor de ruta de señalización de Wnt.

Otro(s) agente(s) terapéutico(s) específico(s) adecuado(s) para la invención incluyen, pero no se limitan a

acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambamustina; ambomicina; acetato de ametantrona; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; antarelix; antramina; proteína 1 morfogénica anti-dorsalizante; antineoplaston; afidicolin glicinato; ácidoapurínico; ara-CDP-DL-PTBA; asparaginasa; asperlina; asulacrina; atamestano; atrinmustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azacitidina; azasetrón; azatoxina; azatirosina; azetepa; azotomicina; balanol; batimastat; benzoclorinas; benzodepa; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama; β -aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; bisaziridinilispermina; dimesilato de bisnafida; bistrateno A; bizelesina; sulfato de bleomicina; bortezomib (gemcitabina); brequinar sódico; bretlato; bropirimina; budotitano; busulfan; butionina sulfoximina; cactinomicina; calcipotriol; calfofostina C; calusterona; derivados de camptotecina; capecitabina; caracemida; carbetimer; carboplatino; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; castanospermina; cecropina B; cedefingol; celecoxib; cetorelix; clorambucil; clorinas; cloroquinaxalina sulfonamida; cicaprost; cirolemicina; cisplatino; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; derivados de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; mesilato de crisnatol; crisnatol; criptoficina 8; análogos de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; ciclofosfamida; cicloplatam; ciclosporina; cipemicina; ocfosfato de citarabina; citarabina; citostatina; dacarbazina; dacliximab; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; ormaplatino; dex (ormaplatino); Dextrazoxano; dexverapamil; mesilato de dezaguanina; dezaguanina; diaziquona; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-); dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; clorhidrato de doxorubicina; doxorubicina; doxiciclina; citrato de droloxifeno; droloxifeno; propionato de dromostanolona; dronabinol; duazomicina; duocarmicin SA; ebselen; ecomustina; edatrexato; edelfosina; edrecolomab; clorhidrato de eflornitina; eflornitina; elemeno; elotuzumab; elsamitrucina; emitefur; enloplatino; enpromato; epiropidina; clorhidrato de epirubicina; epirubicina; epristerida; erbitux; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; derivados de estramustina; fosfato de estramustina sódico; estramustina; etanercept; etanidazol; fosfato de etoposida; etoposida; etoprina; exemestano; clorhidrato de fadrozol; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; floxuridina; fluasterona; fosfato de fludarabina; fludarabina; fluorocitabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; fluorouracil; forfenimex; formestano; fosquidona; fostriecina sódica; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; clorhidrato de gemcitabina; gemcitabina; hepsulfama; heregulina; hexametileno bisacetamida; hidroxurea; hipericina; ácido ibandrónico; ibrutinib; clorhidrato de idarubicina; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ifosfamida; ilmofosina; ilomastat; imatinib, nombre comercial: Gleevec®; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-); iproplatino; clorhidrato de irinotecán; irinotecán; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalide F; triacetato de lamelarina-N; acetato de lanreotida; lanreotida; lapatinib, nombre comercial: Tykerb®; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; acetato de leuprolida; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; clorhidrato de liarozol; liarozol; péptido disacárido lipófilo; análogos de platino lipófilo; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol sódico; lometrexol; lomustina; lonidamina; clorhidrato de losoxantrona; losoxantrone; loxoribina; lurtotecán; texafirina de

lutecio; liofilina; péptidos líticos; maitansina; Amanostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; merbarona; mercaptopurina; meterelina; metioninasa; metotrexato sódico; metotrexato; metoclopramida; metoprina; meturedepa; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitoguazona; mitolactol; mitomalcina; derivados de mitomicina; mitomicina; mitonafida; mitosper; mitotano; factor-saporina mitotoxina de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina; clorhidrato de mitoxantrona; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; mopidamol; micaperóxido B; ácido micofenólico; miriaporona; N-acetildinalina; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; nilutamida; nisamicina; nitrulina; nivolumab (opdivo®); nocodazol; nogalamicina; O6-bencilguanina; oblimersen (nombre comercial: Genasense®; octreotida; oquicenona; onapristona; ondansetrona; oracina; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxauomicina; oxisurán; paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palbociclib; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxytriol; panomifeno; panobinostat; parabactina; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; peliomicina; pembrolizumab (keytruda®); pentamustina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozol; sulfato de peplomicina; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenilacetato; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pipobromán; piposulfán; pirarubicina; piritrexim; clorhidrato de piroxantrona; picetina A; placetina B; complejo de platino; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; metacortandracina; clorhidrato de procarbazona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; clorhidrato de puomicina; puomicina; purpurinas; pirazofurina; pirazolacridina; raltitrexed; ramosetrón; rapamicina; derivados de rapamicina (p. ej., everolimus); merilimus; olcrolimus; ridaforolimus; sirolimus; temsirolimu (sirolimus, nombre comercial: Torisel); umirolimus y (zotarolimus); reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; riboprina; ribozimas; RII retinamida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; clorhidrato de safingol; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semaxanib; semustina; simtraceno; sizofurán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión de somatomedina; sonermina; esparfosato sódico; esparfosato; esparsomicina; espicamicina D; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; esplenopentina; espongiastatina 1; esqualamina; estipiamida; estreptonigrina; estreptozocina; sulfinosina ; sulofenur; suradista; suramina; swainsonina; talisomicina; talimustina; tamoxifeno metiodida; tauromustina; taxotere; taxotere; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; teroxirona; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiampirina; tiocoralina; tioguanina); tiotepa; miméticos de trombopoyetina; trombopoyetina; timalfasina; timotrinan; tiazoferina; etiopurpurina de etil estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; citrato de toremifeno; toremifeno; acetato de trestolona; tretinoína; triacetiluridina; fosfato de triciribina; triciribina; glucoronato de trimetrexato; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; clorhidrato de tubulozol; turosterida; tirstofinas; ubenimex; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; ; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; sulfato de vindesina; vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; (tartrato de vinorelbina; vinorelbina; sulfato de vinrosidina; vinxaltina; sulfato de vinzolidina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zinostatina; 5-etiniluracil y clorhidrato de zorubicina.

En una realización preferida, el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) se selecciona(n) del grupo que consiste en elotuzumab, palbociclib, panobinostat, nivolumab, pembrolizumab, pemetrexed, topotecán, doxorubicina, bortezomib, gemcitabina, dacarbazina, dexametasona, biaxina, vincristina, azacitidina, CAR-T, rituximab, trastuzumab, inhibidor de PD-1, inhibidor de PD-L1, inhibidor de HDAC, inhibidor de receptor de andrógeno, inhibidor de biosíntesis de andrógeno, prednisona, docetaxel, inyección de clofarabina, Ublituximab, romidepsina, inhibidor de BTK, eritropoyetina, eltrombopag, minociclina y melfalán.

En una realización de la presente invención, se administra una composición que contiene el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo y otro agente terapéutico a un individuo de forma simultánea. En otra realización, se administra el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo y otro agente terapéutico secuencialmente. En otra realización, se administra el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero, el compuesto isotópico, el metabolito o el profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo y otro agente terapéutico por separado. El otro agente terapéutico se puede administrar antes, seguido de o después de la administración del compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo.

Uno o más de uno del otro agente terapéutico que se pueden administrar en combinación con el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo depende de diversos factores, como la enfermedad, el síntoma o el trastorno que se vaya a tratar o prevenir, entre otros. Las personas expertas en la técnica pueden determinar fácilmente el otro agente terapéutico adecuado que se administre en combinación con el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, sobre la base del contenido descrito.

La cantidad terapéuticamente eficaz del otro agente terapéutico utilizada en el proceso de la presente invención es conocida entre la personas expertas en la técnica, y se remite como guía de administración a las patentes y solicitudes publicadas, así como a Wells et al, eds., *Farmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn.

(2000); PDR Farmacopoeia, Tarascon Pocket Farmacopoeia 2000, Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) y otra bibliografía médica citada en la presente memoria. Sin embargo, la persona experta en la técnica puede determinar el intervalo de dosis óptimo del otro agente terapéutico.

5 Según una realización de la presente invención, cuando se administra en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s), la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo es menor que la cantidad terapéuticamente eficaz requerida del compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo cuando no se combina con otro(s) agente(s) terapéutico(s). En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) es menor que cuando se administra sin el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo. Según esto, los efectos secundarios relacionados con cualquier fármaco pueden reducirse al mínimo. Otras posibles ventajas son por ejemplo, mejorar la solución de administración y/o reducir el coste de los fármacos, evidente para la persona experta en la técnica.

15 Según una realización de la presente invención, cuando se administra el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) a un individuo para tratar una enfermedad, síntoma o trastorno, se puede administrar el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) de la misma manera o de maneras diferentes. Se puede administrar el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en cualquiera de las formas descrita en la presente memoria, incluyendo, pero sin limitarse a oral, inhalación, inyección, ocular, mucosa, rectal, emulsión, liposoma, implante de larga actuación o administración de liberación sostenida. La administración específica de el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) depende de ellos mismos y la preparación y la enfermedad, síntoma o trastorno que se vaya a prevenir o tratar. Según las descripciones de la presente memoria, la persona experta en la técnica puede determinar la administración de otro(s) agente(s) terapéutico(s).

A no ser que se definan de otro modo, los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen los mismos significados que los que entienden comúnmente las personas expertas en la técnica. De lo contrario, tienen los significados especificados en la presente descripción. Debe advertirse que, a no ser que se indique lo contrario, la forma en singular utilizada en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas contiene el significado en plural.

Tal como se utiliza en la presente memoria, cuando la sal, composición y excipiente específico, etc. son "farmacéuticamente aceptables" se refiere a que la sal, la composición, el excipiente, etc., son generalmente no tóxicos, seguros y adecuados para su administración a un individuo, preferiblemente, mamífero, más preferiblemente, ser humano.

35 El término "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente memoria, se refiere a una sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de sal se incluyen, pero no se limitan a sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, hidrosulfato, fosfato, fosfato ácido, sal de ácido isonicotínico, lactato, sal de ácido salicílico, citrato de ácido, tartrato, oleato, sal de ácido tánico, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, sal glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, sulfonato de metano, sulfonato de etano, sulfonato de benceno, sulfonato de *p*-tolueno y embonato (es decir, 1-1-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos. Las sales alcalinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a sal de aluminio, sal de calcio, sal de litio, sal de magnesio, sal de potasio, sal de sodio, sal de zinc, sal de bismuto y sal de dietanolamina. Se remite para una revisión en relación con sales farmacéuticamente aceptables a Handbook de Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002).

Tal como se utiliza en la presente memoria y a no ser que se especifique lo contrario, el término "polimorfo" se refiere a uno o más tipo(s) de estructura cristalina formada según diferentes disposiciones de moléculas en el espacio reticulado cuando se cristaliza.

50 Tal como se utiliza en la presente memoria, "solvato" se refiere a una forma cristalina del compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene además uno o más tipos de molécula(s) disolvente(s) incorporada(s) en la estructura cristalina. El solvato puede incluir una cantidad estequiométrica o una cantidad no estequiométrica de disolvente y la molécula de disolvente en el disolvente puede existir en una disposición ordenada o no ordenada. El solvato que contiene una cantidad no estequiométrica de moléculas de disolvente puede formarse por pérdida de al menos una molécula disolvente (pero no todas) del solvato. En una realización en particular, un solvato se refiere a un hidrato, lo cual significa que el cristal del compuesto incluye además molécula de agua, y se utiliza agua como un disolvente.

55 El compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I) de la presente invención, la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo, puede contener uno o más centros asimétrico ("estereoisómero"). Tal como se utiliza en la presente memoria, "estereoisómero" se refiere a todos

los estereoisómeros, incluyendo enantiómero, diastereoisómero, epímero, endo-exo isómero, atropisómero, regioisómero, isómero en cis- y en trans-. El "estereoisómero" en la presente memoria incluye también "estereoisómero puro" y "estereoisómero enriquecido" o "isómero racémico" de varios de los estereoisómeros mencionados. Dichos estereoisómeros pueden prepararse según un proceso de síntesis asimétrico, o separarse, purificarse y enriquecerse a través de un proceso de separación quiral (incluyendo, pero sin limitarse a cromatografía de capa fina, cromatografía rotatoria, cromatografía de columna, cromatografía de gases, cromatografía de líquidos de alta presión, etc.), así como obtenerse por separación quiral por medio de enlaces (unión química, etc.) o salificación (unión física, etc.) con otro(s) compuesto(s) quirales. El término "estereoisómero puro" se refiere en la presente memoria a que el contenido en masa de un estereoisómero del compuesto no es inferior a 95% en relación con otros estereoisómeros del compuesto. El término "estereoisómero enriquecido" se refiere en la presente memoria a que el contenido en masa de un estereoisómero del compuesto no es inferior a 50% en relación con otros estereoisómeros del compuesto. El término "isómero racémico" en la presente memoria se refiere a que el contenido en masa de un estereoisómero del compuesto es igual a la de otros estereoisómeros del compuesto.

El término "compuesto isotópico" utilizado en la presente memoria se refiere a que hay uno o más de un isótopo(s) atómico(s) con abundancia natural o no natural contenido en el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo. Entre los isótopos atómicos con abundancia no natural se incluyen, pero sin limitarse a deuterio (^2H o D), tritio (^3H o T), yodo-125 (^{125}I), fósforo-32 (^{32}P), carbono-13 (^{13}C) o carbono-14 (^{14}C). Los compuesto isotópicos mencionados se pueden utilizar también como agentes terapéuticos o de diagnóstico (es decir, agente de desarrollo interno) o herramienta de investigación. Toda las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención, ya sean o no radiactivas quedan incluidas en la presente invención.

El término "isótopo enriquecido" utilizado en la presente memoria se refiere a que hay uno o más de un isótopo(s) atómico(s) con abundancia natural o no natural contenido en el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo. El término "isótopo enriquecido" se refiere también a que el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo contiene al menos un átomo isotópico con abundancia no natural.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "individuo" se refiere a cualquier animal que se vaya a tratar o tratado con el compuesto o la composición según una realización de la presente invención, mamífero es preferible y ser humano es óptimo. El término "mamífero" utilizado en la presente memoria incluye cualquier mamífero. Entre los ejemplos de mamíferos se incluyen, pero sin limitarse a ganado, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, monos, seres humanos, etc., ser humano es óptimo.

En una realización, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a una mejora, prevención o reversión de una enfermedad o afección o al menos de uno de los síntomas identificables de las mismas, como pueda ser tratamiento de cáncer, trastornos relacionados con angiogénesis no deseable o TNF- α reduciendo o estabilizando lo síntomas de cáncer o una enfermedad. En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a una mejora, prevención o reversión de al menos un parámetro corporal cuantificable de una enfermedad o afección que se está tratando, la enfermedad o afección puede no identificarse en el mamífero, por ejemplo, tratamiento de cáncer o un trastorno relacionado con angiogénesis no deseada o TNF- α inhibiendo la generación de TNF- α o modulando la actividad de TNF- α . Sin embargo, en otra realización, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a ralentizar el progreso de una enfermedad o síntoma, físicamente, como pueda ser estabilizando síntomas identificables, o fisiológicamente, como pueda ser estabilizando parámetros físicos, o ambos. En otra realización, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el desarrollo de una enfermedad o un síntoma.

En algunas realizaciones, se administra el compuesto con fines de prevención. Tal como se utiliza en la presente memoria, "prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción de un riesgo de una enfermedad o un síntoma dado. En una realización preferida, se administra el compuesto designado a un individuo con fines de prevención, como pueda ser un individuo con antecedentes familiares o tendencia de cáncer o enfermedad autoinmune.

Tal como se utiliza en la presente memoria "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto o la composición que puede causar una respuesta biológica o médica (buscada por los investigadores, veterinarios, facultativos u otros especialistas clínicos) para un organismo, un animal o una persona, que puede incluir el alivio de los síntomas de la enfermedad o el síntoma que se está tratando. En una realización preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad que es suficiente para tratar eficazmente, tratar o prevenir con una mejora cáncer, síntoma o trastorno relacionado con vascular no deseado o TNF- α .

La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o agente activo (buscada por los investigadores, veterinarios, facultativos u otros especialistas cínicos) que puede inhibir el desarrollo de una enfermedad en un individuo. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de un agente terapéutico utilizado en solitario o en combinación con otro compuesto activo, que puede proporcionar un beneficio terapéutico para tratar o prevenir la enfermedad, el síntoma o el trastorno.

A no ser que se especifique lo contrario, la forma en singular del término “un/a” utilizado en la presente memoria incluye también un significado en plural.

A no ser que se especifique lo contrario, el término “o” o “y” utilizados en la presente memoria se refieren a “y/o”.

5 A no ser que se especifique lo contrario, “wavy” o “—” en el grupo específico en la presente memoria se refiere a una posición de conexión.

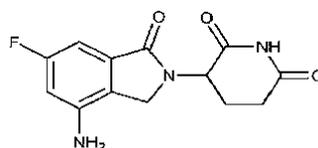
Cada una de las condiciones preferidas que se han mencionado puede combinarse aleatoriamente sin alejarse del conocimiento común en la técnica conformando así diversas realizaciones preferidas de la presente invención.

Los reactivos y los materiales de partida utilizados en la presente memoria están todos ellos disponibles en el mercado.

10 Los efectos positivos conseguidos mediante la presente invención son que el derivado de isoindolina que tiene una estructura de fórmula general (I) puede regular la generación y/o actividad de citoquinas (p. ej., TNF- α) para tratar eficazmente cáncer y enfermedades inflamatorias.

Ejemplos

Ejemplo 1, compuesto **I-28**



I-28

15 Etapa A. Se añadió a una mezcla de ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (6,0 g, 39,0 mmoles) en 98% H₂SO₄ (60 ml) 65% HNO₃ (3,3 g, 50,7 mmoles) a entre -5 y 0°C, a continuación, se agitó la mezcla resultante durante 1h a esta temperatura. Se vertió la mezcla en 200 g de agua con hielo, después se extrajo con MTBE (150 ml x 3). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para dar ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitro-benzoico (7,0 g, bruto) como un sólido amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300M Hz): δ 8,05 (dd, $J = 8,1$ Hz, 3,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,7$, 3,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

25 Etapa B. Se añadió a una mezcla de ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitro-benzoico (7,0 g, bruto) en MeOH (70 ml) 98% H₂SO₄ (2 ml), a continuación, se agitó la mezcla resultante durante toda la noche a 70°C. Se concentró la mezcla, a continuación se diluyó el residuo con H₂O (50 ml) y EtOAc (150 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (100 ml x 2), se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con (PE: EtOAc = 10:1 a 3:1) para dar 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (3,5 g, rendimiento 42%, dos etapas) como un sólido amarillo claro.

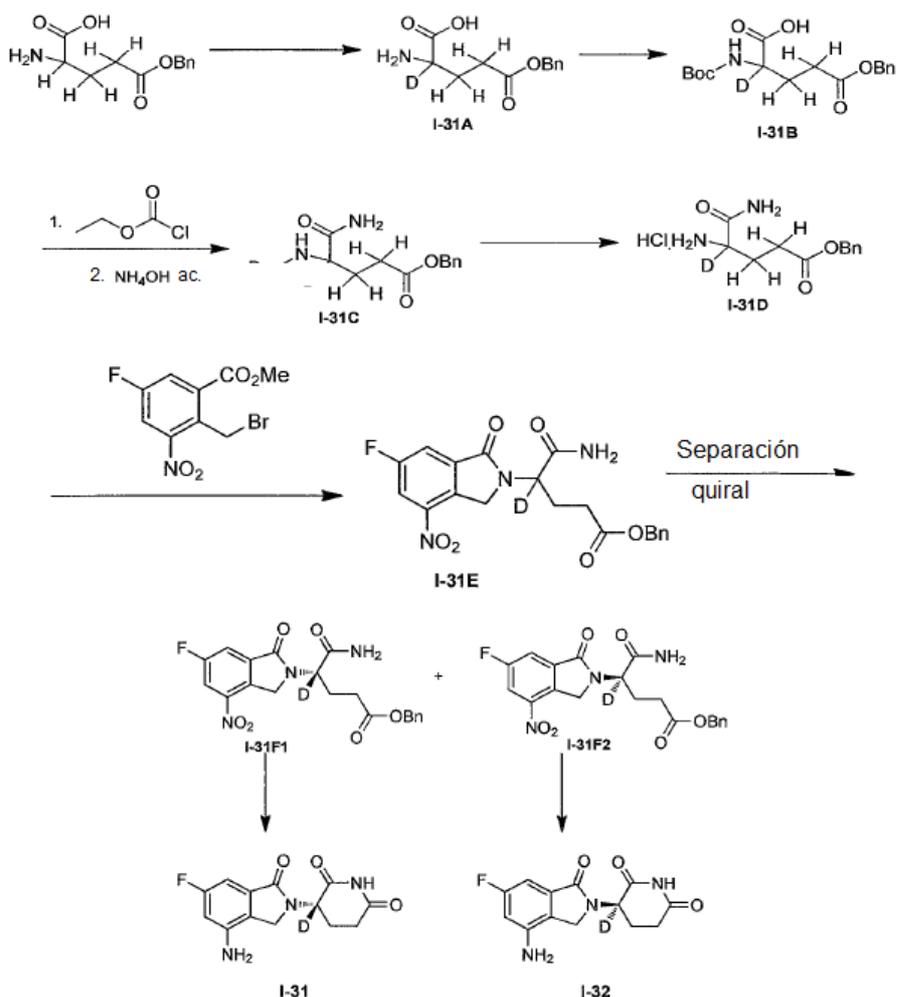
30 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300M Hz): δ 8,10 (dd, $J = 8,1$, 3,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,7$, 3,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

35 Etapa C. Se añadió a una mezcla de 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (3,5 g, 16,4 mmoles) y peróxido de benzoílo (388 mg, 1,6 mmoles) en CCl₄ (40 ml) NBS (3,2 g, 18,1 mmoles), a continuación, se agitó la mezcla resultante durante toda la noche a 95°C. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró, se lavó el filtrado con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con (PE: EtOAc = 10:1~5:1) para dar 2-(bromometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (3,7 g, rendimiento 77%) como un aceite amarillo claro.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,21-8,25 (dd, $J = 8,1$, 3,0 Hz, 1H), 7,99-8,03 (dd, $J = 8,7$, 2,7 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

40 Etapa D. Se añadió a una mezcla de clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (2,5 g, 15,1 mmoles) y KHCO₃ (3,5 g, 34,2 mmoles) en CH₃CN (80 ml) 2-(bromometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (4,0 g, 13,7 mmoles), a continuación, se agitó la mezcla resultante durante toda la noche a 95°C. Se concentró la mezcla, después se vertió en 100 g de agua con hielo, después se agitó la mezcla durante 0,5 h. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con H₂O (50 ml x 3), se secó para dar compuesto **I-28A** [3-(6-fluoro-4-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona] (3,8 g, rendimiento 90%) como un sólido amarillo.

45



5 Etapa A: Se añadió a un disolvente de ácido (*S*)-2-amino-5-(benziloxi)-5-oxopentanoico (50,0 g, 221 mmoles) en $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{D}$ (150 ml) benzaldehído (1,34 g, 12,6 mmoles), se calentó la mezcla a 65 °C y se agitó durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se trituro el sólido resultante con MeOH (25 ml), CH_3CN (50 ml) y *t*-BuOMe (200 ml) durante 30 minutos, se aclaró la torta filtrada con *t*-BuOMe (200 ml) y se secó. Se sometió el producto al mismo procedimiento para dar el compuesto **I-31A**, (32,5 g, rendimiento = 65%).

^1H RMN ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{D}_2\text{O}$, 300 MHz): δ 7,33-7,42 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,70(t, <0,05H), 2,58-2,63 (m, 2H), 2,13-2,17(m, 2H).

10 Etapa B: Se añadió a una mezcla de THF (600 ml) y H_2O (600 ml), el compuesto **I-31A** (32,5 g, 137 mmoles). Se añadió NaHCO_3 (12,6 g, 150 mmoles) a la mezcla anterior en un baño de agua con hielo. Al cabo de 10 min, se añadió lentamente $(\text{BOC})_2\text{O}$ (32,7 g, 150 mmoles), se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el THF a presión reducida (al vacío), se añadió solución de NaHCO_3 saturada para disolver el residuo, se extrajo la mezcla con *t*-BuOMe (200 ml x 2). Se enfrió la fase acuosa con un baño de agua con hielo y se ajustó a pH = 1 con HCl 3*N*, después se extrajo con EtOAc (300 ml x 2), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar **I-31B** (46,5 g, rendimiento 100%) como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,29-7,35 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,13(ancho s, 0,05H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

20 Etapa C: Se añadió a una solución de **I-31B** (46,5 g, 137 mmoles) en THF (500 ml), enfriada a 5°C, *N*-metil morfolina (NMM) (16,5 g, 164 mmoles) y clorocarbonato de etilo (17,8 g, 164 mmoles) lentamente. Se agitó la reacción a 0-5°C durante 1 hora. Se añadieron 150 ml de $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ saturado a la mezcla de reacción y después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (200 ml) y se separó la fase orgánica, se extrajo la capa acuosa con EtOAc (200 ml), se lavó la fase orgánica combinada con NaHCO_3 acuoso (200 ml x 2) y salmuera (200 ml) en secuencia, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar **I-31C** (41 g, 90%) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,30-7,41 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,90 (m, <0,05H), 2,33-2,38 (m, 2H), 1,70-1,94 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

5 Etapa D: Se añadió a una solución de **I-31C** (41,0 g, 121 mmoles) en 1,4-dioxane (200 ml) una solución de HCl 6N en 1,4-dioxano (300 ml), se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida (al vacío) para dar un sólido, que se trituró con *t*-BuOMe (200 ml) y se filtró y se secó para dar el producto **I-31D** (31,3 g, rendimiento 95%) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,37 (ancho s, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 3,77(t, <0,05H), 2,48-2,52 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H).

10 Etapa E: Se agitó una mezcla de 2-(bromometil)-5-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (31,8 g, 108,9 mmoles) y el compuesto **I-31D** (29,7 g, 109 mmoles) y Et₃N (22,1 g, 218 mmoles) en CH₃CN (550 ml) a 75°C durante toda la noche. Se concentró la mezcla. Se trituró el residuo con CH₃CN (100 ml) para dar compuesto **I-31E** (34,5 g, rendimiento 76,2%) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,33 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 6,9, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,26-7,36 (m, 6H), 4,82-5,05 (m, 4H), 2,20-2,39 (m, 3H), 2,06-2,15 (m, 1H).

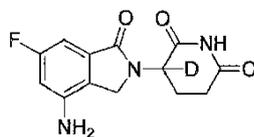
15 Etapa F: Se sometió el compuesto **I-31E** a separación por HPLC quirral (columna: DAICEL CHIRALPAK IA, 10 μm, 25 x 250 mm; fase móvil: MeOH/DCM = 80/20(V/V); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C; Longitud de onda: 254 nm) para dar dos compuestos **I-31F1** [¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,31-8,35 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 6H), 4,83-5,04 (m, 4H), 2,22-2,40 (m, 3H), 2,06-2,16 (m, 1H)] y **I-31F2** [¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,33 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,29-7,36 (m, 6H), 4,83-5,05 (m, 4H), 2,20-2,42 (m, 3H), 2,09-2,16 (m, 1H)].

20 Compuesto **I-32**: Se agitó una mezcla del compuesto **I-31F2**, (2,2 g, 5,3 mmoles) y Pd/C (10%, 200 mg, 50% agua) en MeOH anhidro (30 ml) durante 4 h a 3,44 bar (50 Psi) H₂ a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado, se añadió el sólido resultante a DCE (15 ml) y se agitó durante 5 minutos, después, se concentró la mezcla para dar un residuo sólido blanquecino (1,4 g). Se disolvió dicho sólido (1,1 g, 3,7 mmoles) en THF deshidratado (10 ml) y DCE (40 ml) y después se añadió lentamente SOCl₂ (0,74 g, 9,3 mmoles) a la mezcla a -30°C, después de agitar durante 2 h, se añadió piridina (1,1 g, 9,3 mmoles) y se agitó durante 40 minutos a esta temperatura, se añadió Et₃N (1,3 g, 13 mmoles) y después se agitó la mezcla durante 2 h. Se añadió H₂O (0,1 ml) y después se concentró la mezcla a sequedad, se disolvió el residuo en H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (70 ml x 5), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC preparativa para dar **I-32** (340 mg, rendimiento 33%, ee: 99%) como un sólido verde pálido.

25 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,00 (s, 1H), 6,56-6,61 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,05-5,11 (m, 0,05 H), 4,17 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H). EMCL: 279,1 ([M+1]⁺).

30 Compuesto **I-31**: Siguiendo el mismo método de síntesis que el del compuesto **I-32**, se convirtió el compuesto **I-31F1** en **I-31** (99% ee). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,99 (s, 1H), 6,52-6,61 (m, 2H), 5,71 (ancho s, 2H), 5,08 (dd, *J* = 18,0, 7,2 Hz, 0,04 H) 4,17 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,83-2,96 (m, 1H), 2,47-2,62 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H). EMCL: 279,1 ([M+1]⁺).

Ejemplo 4: compuesto **I-01**



40 Siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente en el Ejemplo 3, se obtuvo el compuesto **I-01** del ejemplo 4 utilizando **I-31E** racémico.

45 ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 10,94 (ancho s, 1H), 6,52-6,61 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,05-5,11 (m, 0,05 H), 4,16 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H). EMCL: 279,1 ([M+1]⁺).

Se pueden preparar los compuestos **I-33** a **I-56** según el método de síntesis que se muestra en el Ejemplo 2 o 3 con un material de partida apropiado.

Ejemplos de efecto

Ensayo de inhibición de actividad de TNF- α

Se recogió sangre periférica de voluntarios sanos con tubos anticoagulantes EDTA. Después de diluirla 5 veces con medio 1640 (Gibco, número de catálogo 11875-093, EE.UU.), se añadió la sangre a placas de cultivo celular de 96 pocillos (Costar, número de catálogo 3599, EE.UU.) y después se trató con 10 μ l de solución del compuesto de fórmula general (I) de la presente invención en DMSO (Sigma, número de catálogo D2650, EE.UU.). La concentración final del compuesto fue 100 nM, y la concentración final de DMSO fue 0,2%. Después de la incubación durante 60 minutos en una incubadora a 37°C bajo 5% CO₂, se añadieron 10 μ l LPS (Sigma, número de catálogo L-2880, EE.UU.) al sistema de reacción y la concentración final fue 10 ng/ml. Tras un cultivo adicional durante 6 horas en la incubadora a 37°C bajo 5% CO₂, se recogió el sobrenadante. Se determinó el contenido de TNF- α por ELISA (BD Biosciences, número de catálogo 555212, EE.UU.). Se detectó la absorbancia a DO₄₅₀ nm con un lector de microplaca, con DO 650 nm. El control, una solución que contenía 0,2% medio DMSO, fue un 0% de inhibición. Se registraron los datos en bruto y las curvas patrón. Se trazó en gráfico la curva de inhibición de fármaco según 4 parámetros con el software XL-fit y se calculó la tasa de inhibición de cada compuesto tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	Tasa de inhibición sobre TNF- α (%)	Compuesto	Tasa de inhibición sobre TNF- α (%)	Compuesto	Tasa de inhibición sobre TNF- α (%)
I-01	>50	I-28	>50	I-29	>50
I-31	>50	I-32	>50	Lenalidomida	< 50

Ensayo de proliferación de células

Se sembraron células MM.1S (células de mieloma) (ATCC, número de catálogo CRL-2974) a $1,8 \times 10^3$ por pocillo en una placa de cultivo de 96 pocillos que contenía medio RPMI-1964 (Gibco, número de catálogo A10491-01) y se incubaron en una incubadora durante 24 horas a 37°C bajo 5% CO₂. Se prepararon los compuestos como soluciones de reserva 20 mM con DMSO (Sigma, número de catálogo D2650) y se diluyeron con el medio a la concentración deseada (la concentración final de DMSO fue 0,5%) y después se añadieron a cada uno de los pocillos, se incubaron en una incubadora durante 72 horas a 37°C bajo 5% CO₂. Después se añadieron 20 μ l de MTS (Promega, número de catálogo G3581) a cada pocillo y se siguió incubando durante 1-4 horas en una incubadora a 37°C bajo 5% CO₂. Se detectó la DO₄₉₀ nm con DO₆₅₀ nm como referencia. El control, una solución que contenía 0,5% de medio DMSO, fue un 0% de inhibición. Se utilizó GrafPad Prism 5, se dejó que cambiara la pendiente para realizar una curva dosis-efecto y se calcularon los valores IC₅₀, que se muestran en la Tabla 2 detalladamente.

Tabla 2

Compuesto	Valores IC ₅₀ de inhibición MM1S	Compuesto	Valores IC ₅₀ de inhibición MM1S	Compuesto	Valores IC ₅₀ de inhibición MM1S
I-28	A	I-30	A	I-29	A
I-31	A	I-32	B	Lenalidomida	B

Nota: A: <300 nM; B: \geq 300 nM

Ensayo de proliferación de células CTG

Se sembraron células Rec-1 (células de linfoma de células del manto) (ATCC, número de catálogo CRL-3004), células Namalwa CSN/70 (células de linfoma de Burkitt) (DSMZ, número de catálogo ACC-70) y células WSU-DLCL-2 (células de linfoma difuso de linfocitos B grandes) (DSMZ, número de catálogo ACC-575) a $(5-15) \times 10^3$ por pocillo para una placa de 96 pocillos con el fondo transparente y la pared blanca (Corning, número de catálogo CLS3903) que contenía un medio específico. Se colocó la placa en una incubadora y se incubó durante 24 horas a 37°C bajo 5% CO₂. Se prepararon los compuestos como soluciones de reserva 150 mM con DMSO (Sigma, número de catálogo 276855) y se diluyeron con medio a la concentración deseada (la concentración final de DMSO fue 0,2%) y después se añadieron a cada pocillo, se incubaron en una incubadora durante 72-120 horas a 37°C bajo 5% CO₂. A continuación, se añadieron 100 μ l de reactivo de ensayo de actividad celular CellTiter-Glo® (Promega, número de catálogo G7570) a cada pocillo. Se prosiguió el mezclado durante 10 minutos en un agitador para inducir citólisis. Se colocó la placa de 96 pocillos a temperatura ambiente durante 10 minutos para hacer la señal luminosa estable. Se formó una pasta de película base blanca en el fondo de la placa de cultivo. Se utilizó Enspire para analizar la placa. Se procesaron los datos con el software XLfit y se obtuvieron los valores IC₅₀ que se muestran en la Tabla 3 detalladamente.

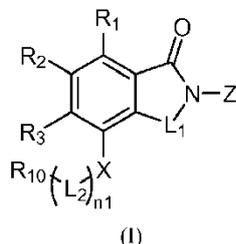
Tabla 3

Compuesto	Valor IC ₅₀ de inhibición WSU-DLCL2	Valor IC ₅₀ de inhibición Rec-1	Valor IC ₅₀ de inhibición Namalwa.CSN/70
Lenalidomida	D	B	D
1-28	D	A	D
1-29	D	A	D
1-30	D	A	D
1-31	C	A	D
1-32	D	B	D

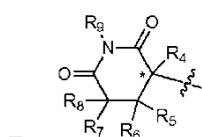
Nota: A: < 100 nM; B: 100-400 nM; C: 401 nM- 300 µM; D: >300 µM.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de isoindolina que tiene una estructura de fórmula general (I), una sal, un solvato, un polimorfo, un estereoisómero o un compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo;



5 en la fórmula general (I), n1 es 0;



Z es , en donde el átomo de carbono etiquetado con * es un centro asimétrico;

cada uno de entre R1, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 se selecciona independientemente entre H o D;

R2 se selecciona entre un halógeno;

cada uno de entre L1 y L2 se selecciona independientemente entre CD2, CHD o CH2;

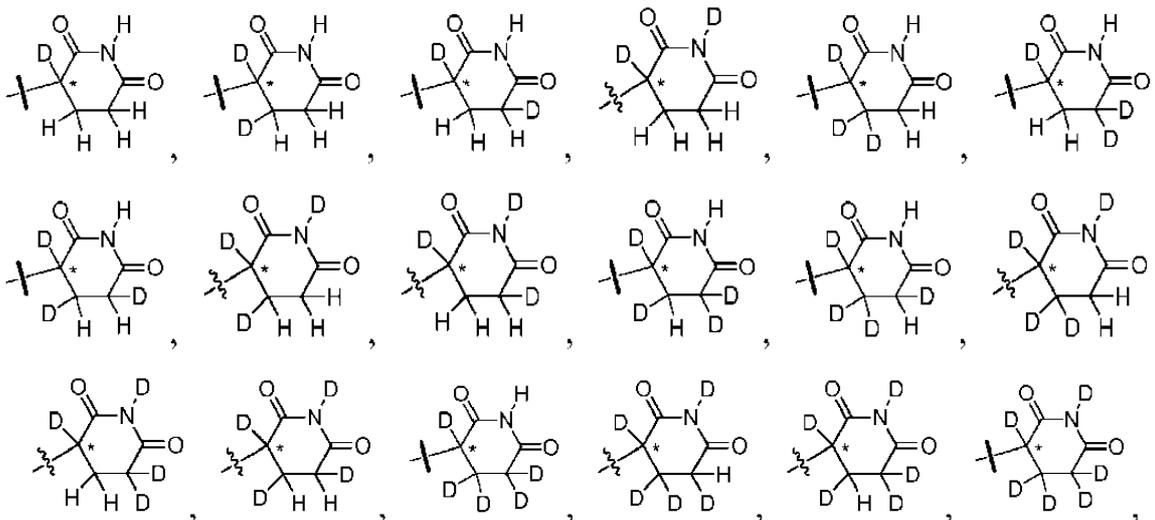
10 X se selecciona entre NH o ND;

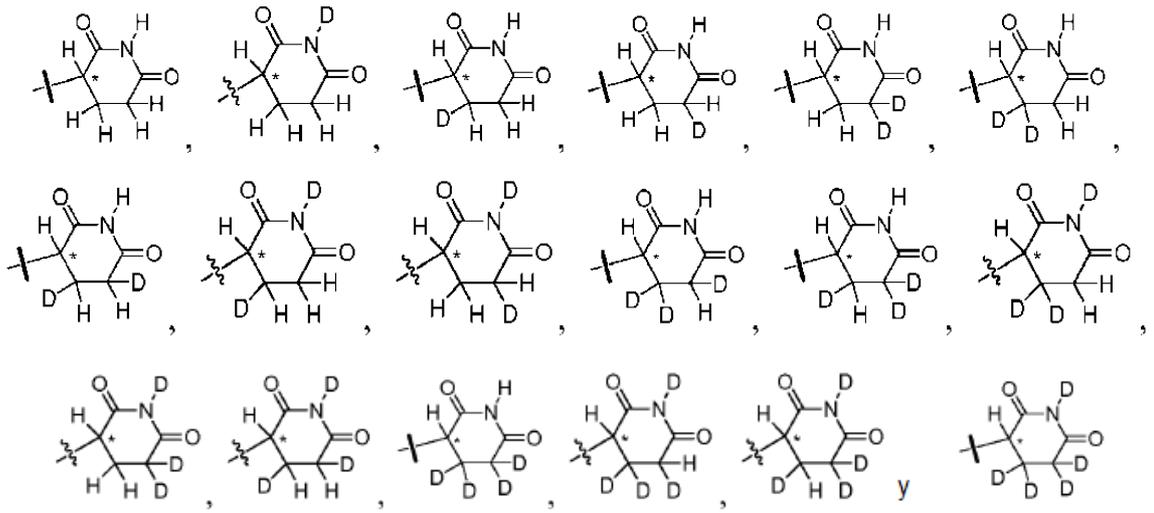
R10 es H o D.

2. El derivado de isoindolina que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo según la reivindicación 1, en donde,

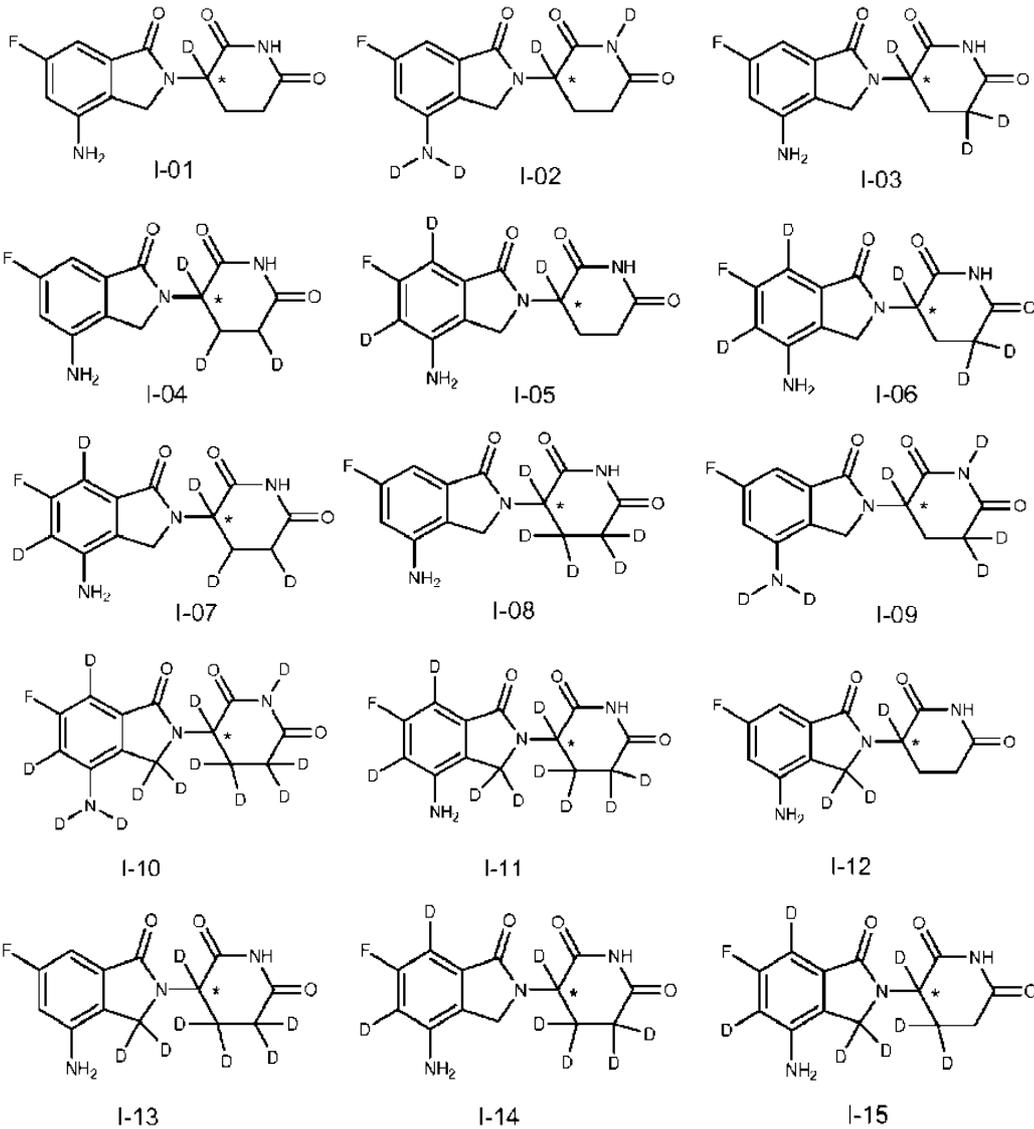
15 en la fórmula general (I), el centro asimétrico se refiere a un carbono aquiral, carbono en configuración (S), carbono en configuración (S) enriquecido, carbono en configuración (R), carbono en configuración (R) enriquecido o racemato;

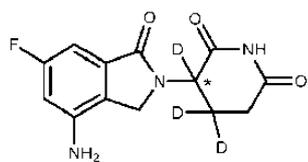
y/o, en la fórmula general (I), Z se selecciona del grupo que consiste en



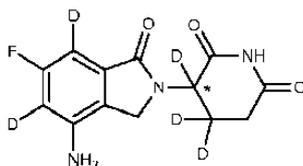


5 3. El derivado de isoindolina que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I) se selecciona del grupo que consiste en

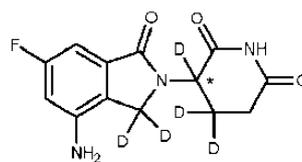




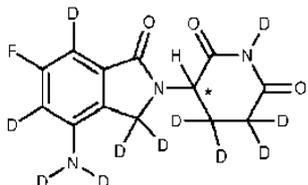
I-16



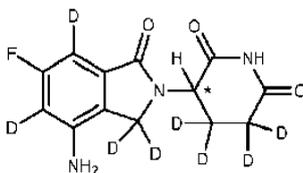
I-17



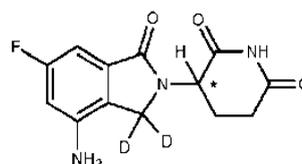
I-18



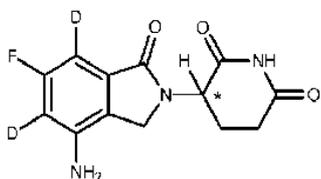
I-19



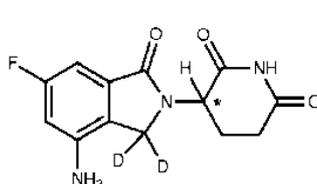
I-20



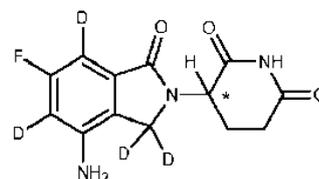
I-21



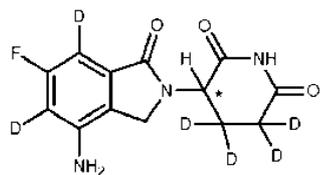
I-22



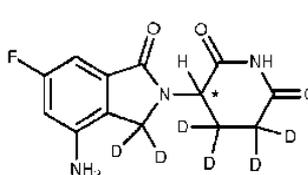
I-23



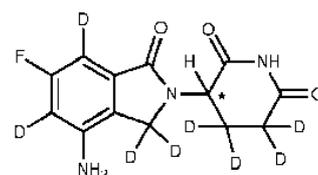
I-24



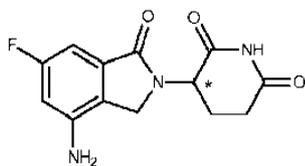
I-25



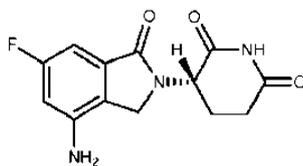
I-26



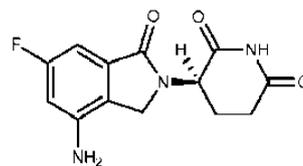
I-27



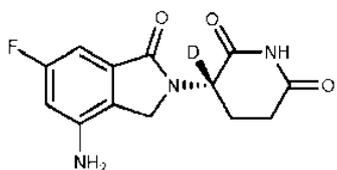
I-28



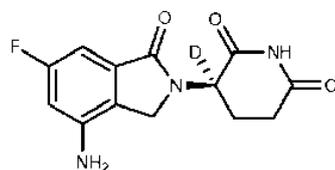
I-29



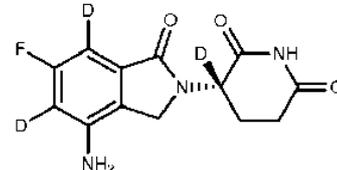
I-30



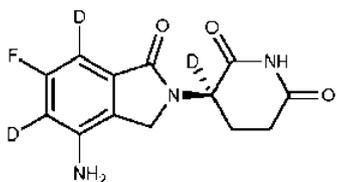
I-31



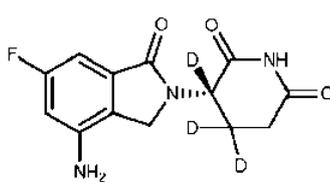
I-32



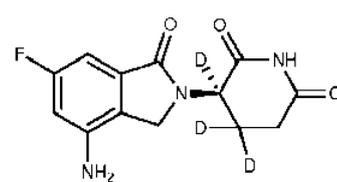
I-33



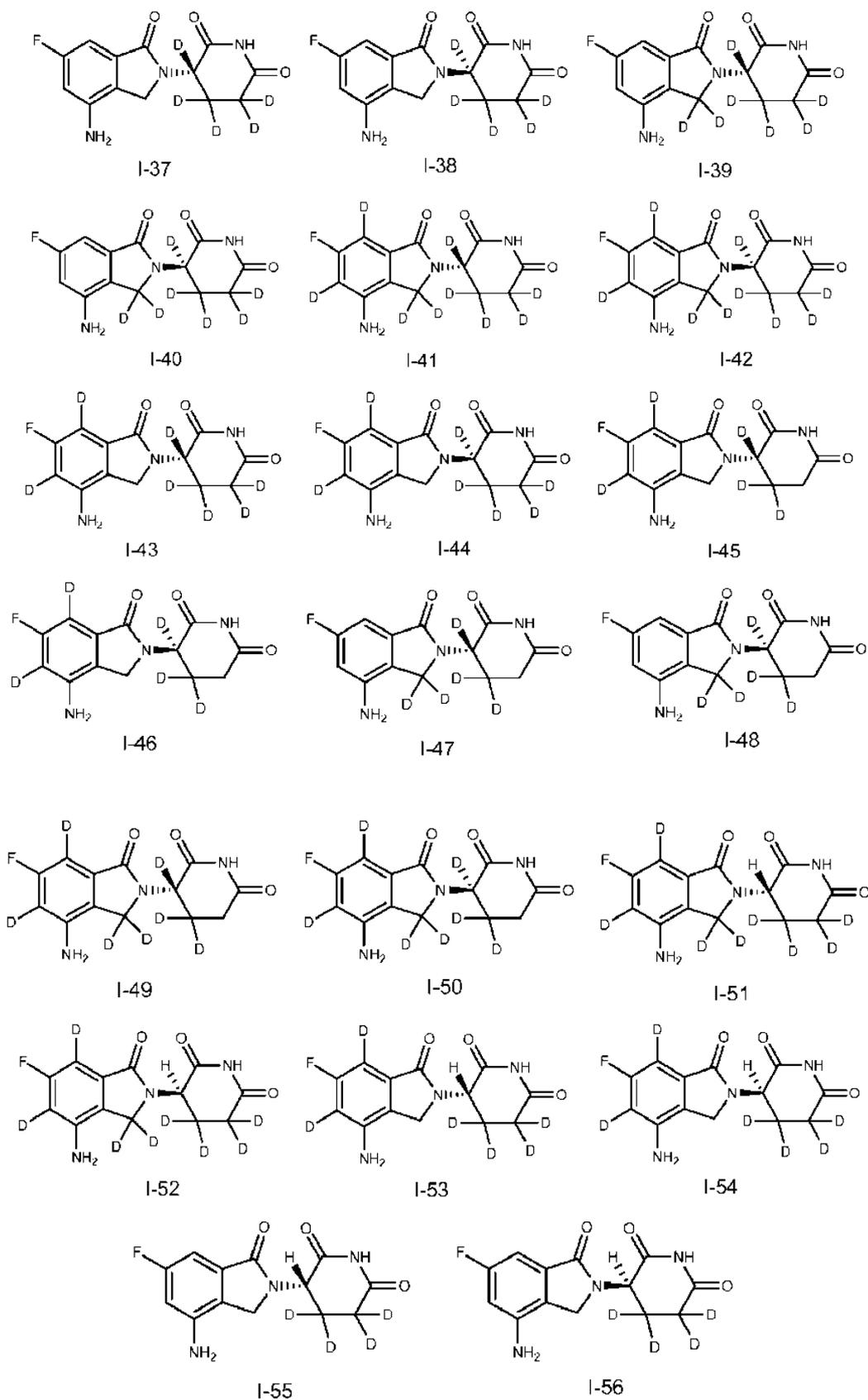
I-34



I-35

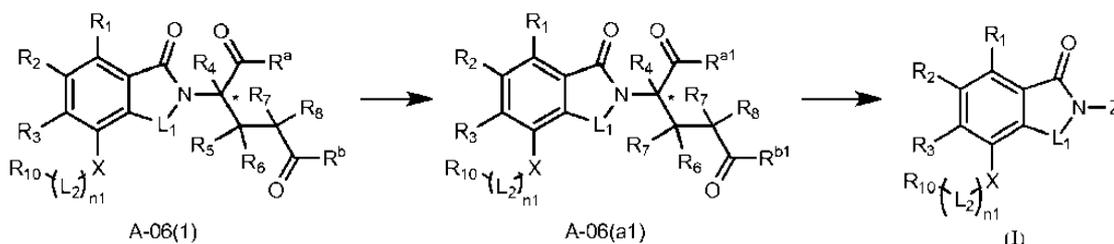


I-36



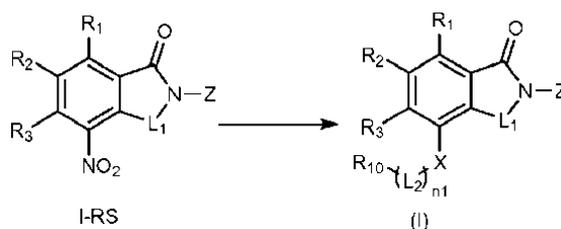
10 4. Un proceso para preparar el derivado de isoindolina que tiene una estructura de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende uno cualquiera de los siguientes métodos:

el método A comprende llevar a cabo una reacción de desprotección con el compuesto A-06(1) como se indica a continuación para dar compuesto A-06(a1); seguido de una reacción de amidación con el compuesto A-06(a1) como se indica a continuación para dar el compuesto de fórmula general (I);



- 5 en el método A del proceso, en la definición del compuesto A-06(1), compuesto A-06(a1) o la fórmula general (I), L₁, L₂, X, Z, *, R₁-R₁₀ y n₁ son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; uno de entre R^a y R^b es $\text{---NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$, el otro es ---OtBu , ---OBn o ---OMe ; uno de entre R^{a1} y R^{b1} es $\text{---NR}^{\text{a}''}\text{R}^{\text{b}''}$, el otro es ---OH ; en la definición de $\text{---NR}^{\text{a}'}\text{R}^{\text{b}'}$, cada R^{a'} y R^{b'} es independientemente H o D;

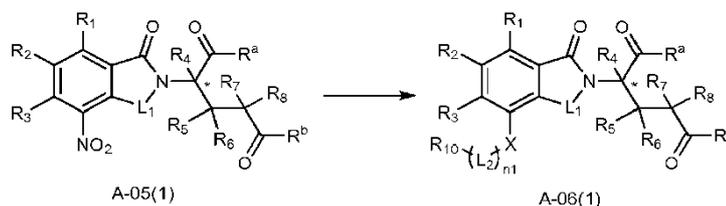
- 10 el método B comprende llevar a cabo una reacción de reducción con el compuesto I-RS como se indica a continuación, para dar el compuesto de fórmula general (I);



en el proceso del método B, en las definiciones de compuesto I-RS o la fórmula general (I), R₂ es halógeno, n₁ es 0, X es NH o ND, R₁₀ es H o D, las definiciones de L₁, L₂, Z, R₁ y R₃ son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

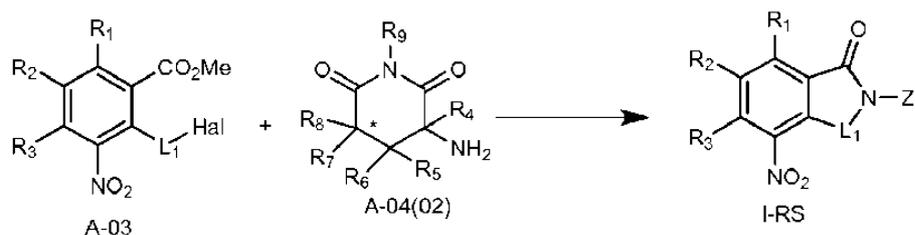
- 15 5. El proceso según la reivindicación 4, en donde

en el proceso del método A, en la fórmula general (I), el proceso para preparar el compuesto de fórmula general (I) comprende llevar a cabo una reacción de reducción con el compuesto A-05(1) como se indica a continuación, para dar el compuesto A-06(1);



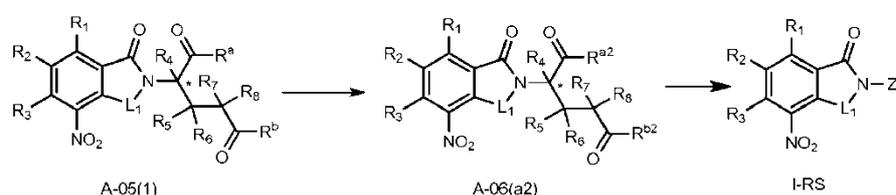
- 20 en donde, en el compuesto A-05(1) y el compuesto A-06(1), las definiciones de L₁, L₂, R₁-R₈, R^a y R^b se refieren a las de la reivindicación 4; en compuesto A-06(1), X es NH o ND, n₁ es 0; R₁₀ es H y D;

- 25 o, en el proceso del método B, el proceso para preparar el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I) comprende llevar a cabo una reacción de acoplamiento con el compuesto A-03, y el compuesto A-04(2) o sal del mismo, como se indica a continuación, para dar el compuesto I-RS;



en donde, en el compuesto A-03, A-04(2) o I-RS, las definiciones de L₁, Z, *, R₁-R₉ se refieren a las de las reivindicación 4; en el compuesto A-03, Hal es un halógeno;

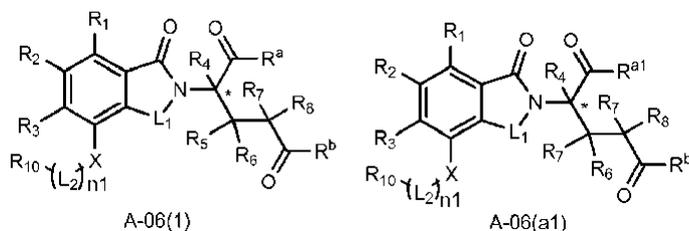
- 5 o, en el proceso del método B, el proceso para preparar el compuesto que tiene una estructura de fórmula general (I) comprende llevar a cabo una reacción de desprotección y una reacción de amidación secuencialmente con el compuesto A-05(1) es como se indica a continuación, para dar el compuesto I-RS;



en donde, en el compuesto A-05(1), A-06(a2) o I-RS, las definiciones de L₁, Z, *, R₁-R₈, R^a y R^b se refieren a las de la reivindicación 4; uno de entre R^{a2} y R^{b2} es $\frac{Z}{-}NR^aR^b$, el otro es $\frac{Z}{-}OH$; en $\frac{Z}{-}NR^aR^b$, cada R^a y R^b es independientemente H o D.

10

6. Un compuesto intermedio A-06(1) o A-06(a1) para preparar el derivado de isoindolina que tiene una estructura de la fórmula general (I):



15

en el compuesto A-06(1) o A-06(a1), las definiciones de L₁, L₂, n₁, Z, *, R₁-R₁₀ se refieren a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; en el compuesto A-06(1), uno de entre R^a y R^b es $\frac{Z}{-}NR^aR^b$, el otro es $\frac{Z}{-}OtBu$, $\frac{Z}{-}OBn$ o $\frac{Z}{-}OMe$;

en el compuesto A-06(a1), uno de entre R^{a1} y R^{b1} es $\frac{Z}{-}NR^aR^b$, el otro es $\frac{Z}{-}OH$; en $\frac{Z}{-}NR^aR^b$, cada R^a y R^b es independientemente H o D.

20

7. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz y/o profilácticamente eficaz de la sustancia seleccionada del grupo que consiste en derivados de isoindolina que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

25

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde la composición comprende otro(s) agente(s) terapéutico(s), el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) se selecciona(n) del grupo que consiste en elotuzumab, palbociclib, nivolumab, pembrolizumab, panobinostat, inhibidor de PD-1, inhibidor de PD-L1, pemetrexed, topotecán, doxorubicina, bortezomib, gemcitabina, dacarbazina, dexametasona, biaxina, vincristina, azacitidina, rituximab, trastuzumab, prednisona, docetaxel, inyección de clofarabina, Ublituximab, romidepsina, inhibidor de HDAC, inhibidor de receptor de andrógeno, inhibidor de biosíntesis de andrógeno, inhibidor de BTK, eritropoyetina, eltrombopag, minociclina y melfalán.

30

9. El derivado de isoindolina que tiene una estructura de fórmula general (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el estereoisómero o el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, un síntoma o un trastorno que se selecciona del grupo que consiste en síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma de no Hodgkin; carcinoma de tiroides papilar y folicular; cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia linfocítica crónica, amiloidosis, síndrome de dolor regional complejo de tipo I; melanoma maligno, radiculopatía, mielofibrosis, glioblastoma, glioma sarcomatoso, glioma maligno, tumor de células plasmáticas refractario, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma folicular, melanoma ciliar y crónico, melanoma irídico, melanoma ocular recurrente, melanoma de extensión extraocular, tumor sólido, linfoma de linfocitos T, linfoma eritroide, leucemia monoblástica y monocítica; leucemia mieloide, linfoma del sistema nervioso central, tumores cerebrales, meningiomas, tumor de la médula espinal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de ovarios, cáncer de piel, carcinoma de célula renal, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma de célula grande, linfoma difuso de linfocitos B, astrocitoma, carcinoma hepatocelular y macroglobulinemia primaria.