

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 814 952**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2013 PCT/US2013/057786**87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14039421**96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2013 E 13765835 (7)**97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 2892887**54 Título: **Isotopólogos de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il) piperidina-2-6-diona y métodos de preparación de los mismos**

30 Prioridad:

04.09.2012 US 201261696727 P45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2021

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**MAN, HON-WAH y
LEONG, WILLIAM, W.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.PObservaciones:**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 814 952 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

Isotopólogos de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il) piperidina-2,6-diona y métodos de preparación de los mismos

I. Campo

5 Aquí se proporcionan isotopólogos de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il) piperidina-2,6-diona, composiciones que comprenden los isotopólogos, métodos para fabricar los isotopólogos, y los isotopólogos para uso en métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades y afecciones que incluyen enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y cánceres.

II. Antecedentes

10 El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anormales derivadas de un tejido normal dado, la invasión de tejidos adyacentes por parte de esas células anormales, o la propagación por transmisión sanguínea o linfática de células malignas a los ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Los datos clínicos y los estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso de múltiples etapas que comienza con cambios preneoplásicos menores, que en determinadas circunstancias pueden evolucionar hasta una neoplasia. La lesión neoplásica puede evolucionar de manera clónica y desarrollar una capacidad creciente de invasión, crecimiento, metástasis y heterogeneidad, especialmente en condiciones en las que las células neoplásicas se escapan de la vigilancia inmunitaria del anfitrión. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., Immunology, 17,1-17,12 (3ª ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

15 Existe una enorme variedad de cánceres que se describen detalladamente en la bibliografía médica. Los ejemplos incluyen cánceres de pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro e intestino. La incidencia del cáncer continúa en aumento debido al envejecimiento de la población general, al desarrollo de nuevos cánceres y al crecimiento de las poblaciones propensas (por ejemplo, personas infectadas con SIDA o excesivamente expuestas a la luz solar). Sin embargo, las opciones para el tratamiento del cáncer son limitadas. Por ejemplo, en el caso de los cánceres de sangre (por ejemplo, mieloma múltiple), hay pocas opciones de tratamiento disponibles, especialmente cuyo la quimioterapia convencional falla y el trasplante de médula ósea no es una opción. Por lo tanto, existe una gran demanda de composiciones y procedimientos nuevos que puedan usarse para tratar a los pacientes con cáncer.

20 Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han esclarecido varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción de citoquinas con propiedades angiogénicas por parte de las células tumorales. Los ejemplos de estas citoquinas incluyen el factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (a,b FGF), angiogenina, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y TNF α . De manera alternativa, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la descomposición posterior de la matriz extracelular donde se almacenan algunas citoquinas (por ejemplo, b FGF). La angiogénesis también puede inducirse indirectamente a través de la captación de células inflamatorias (particularmente, macrófagos) y su liberación posterior de citoquinas angiogénicas (por ejemplo, TNF α , b-FGF).

35 Una variedad de otras enfermedades o trastornos también están asociadas a la angiogénesis no deseada o están caracterizadas por ella.

40 Por ejemplo, la angiogénesis aumentada o no regulada se ha implicado en varias enfermedades y afecciones médicas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades oculares neovasculares, enfermedades coroidales neovasculares, enfermedades de la retina neovasculares, rubeosis (neovascularización del ángulo), enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. Los ejemplos de tales enfermedades y condiciones incluyen, pero no se limitan a: retinopatía diabética; retinopatía de la prematuridad; rechazo del injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; artritis y vitreoretinopatía proliferativa.

45 Por consiguiente, los compuestos que pueden controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citoquinas, incluyendo TNF α , pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades y afecciones.

La terapia actual contra el cáncer puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento con radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (véase, por ejemplo, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., capítulo 12, sección IV).

50 Recientemente, la terapia contra el cáncer podría implicar además una terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos enfoques pueden plantear desventajas significativas para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede estar contraindicada debido la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Además, puede que la cirugía no extraiga completamente el tejido neoplásico. La terapia de radiación es eficaz únicamente cuyo el tejido neoplásico presenta una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La terapia de radiación también puede provocar a menudo efectos secundarios graves. No es común que la terapia hormonal se proporcione como un agente único. Si bien la terapia hormonal puede ser eficaz, se usa frecuentemente para prevenir o retrasar la recurrencia del cáncer después de que otros tratamientos hayan extraído la mayor parte de las células cancerosas. Existe una cantidad

limitada de inmunoterapias y terapias biológicas, y estas pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o hinchazón, síntomas seudogripales, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

5 Con respecto a la quimioterapia, existe una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer.

La mayor parte de los agentes quimioterapéuticos anticancerosos actúan mediante la inhibición de la síntesis del ADN, ya sea de forma directa o indirecta a través de la inhibición de la biosíntesis de los precursores de desoxirribonucleótidos trifosfato, para evitar la replicación del ADN y la división celular concomitante. Gilman et al., Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, Nueva York).

10 A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene diversas desventajas.

Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein y Federman, eds., cap. 12, sect. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos y la quimioterapia causa efectos secundarios significativos y frecuentemente peligrosos que incluyen náuseas intensas, depresión de la médula ósea e inmunosupresión. De manera adicional, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, esas células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares usados en el protocolo de tratamiento frecuentemente demuestran ser resistentes a otros fármacos, incluso si esos agentes actúan mediante mecanismos diferentes a los de los fármacos usados en el tratamiento específico. Este fenómeno se denomina resistencia a fármacos pleitrópicos o a múltiples fármacos. Debido a la resistencia a los fármacos, muchos cánceres demuestran ser refractarios a los protocolos estándar de tratamiento quimioterapéutico.

Otras enfermedades o afecciones asociadas con, o caracterizadas por angiogénesis no deseada, también son difíciles de tratar. Sin embargo, se ha propuesto que algunos compuestos tales como protamina, heparina y esteroides son útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades específicas. (Taylor et al., Nature 297:307 (1982); Folkman et al., Science 221:719 (1983); y las patentes de EE. UU. N.º 5,001,116 y 4,994,443).

25 Todavía, Existe una necesidad importante de compuestos y procedimientos seguros y efectivos para tratar, prevenir y controlar el cáncer, incluyendo los cánceres que son refractarios a los tratamientos estándar, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal, al tiempo que reducen o evitan toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

30 Ciertos compuestos de 4-oxoquinazolina, incluyendo 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona, se han informado por ser capaces de controlar la angiogénesis o inhibir la producción de ciertas citoquinas, incluyendo TNF- α , y son de utilidad en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades y afecciones.

Véase la patente de EE. UU. N.º 7,635,700.

La molécula 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona, que tiene la estructura química:

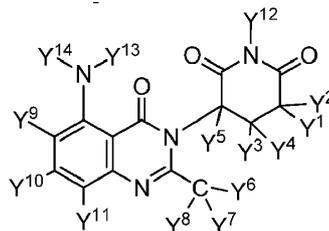


35 se ha descrito en la patente de EE. UU. N.º 7,635,700. Todavía existe la necesidad de procesos eficientes y escalables para la preparación de isótopos de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo de los mismos. El compuesto 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona, sus diversos isotopólogos y composiciones que lo comprenden tienen utilidad para, entre otras cosas, el tratamiento de ciertos cánceres (por ejemplo, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica crónica y linfoma no Hodgkin) y otras diversas enfermedades y trastornos.

III. Compendio

45 En la presente memoria se proporcionan isotopólogos de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4 H)-il)piperidina-2,6-diona y métodos para la preparación de los isotopólogos, o enantiómeros o mezclas de enantiómeros de los mismos; o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



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

- 5 al menos uno de Y¹, Y² e Y⁵ es un hidrógeno que es isotópicamente enriquecido con deuterio con un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000, y los otros de Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹¹, Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son átomos de hidrógeno no enriquecidos.

En una realización, uno de Y¹, Y² e Y⁵ es un hidrógeno que está enriquecido isotópicamente con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000, y los otros de Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹¹, Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son átomos de hidrógeno no enriquecidos.

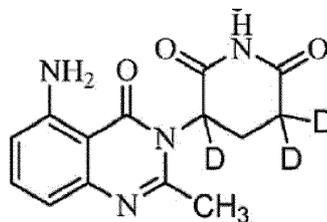
- 10 En una realización, Y¹ es un hidrógeno que está isotópicamente enriquecido con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000.

En una realización, Y² es un hidrógeno que está isotópicamente enriquecido con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000.

- 15 En una realización, Y⁵ es un hidrógeno que está isotópicamente enriquecido con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000.

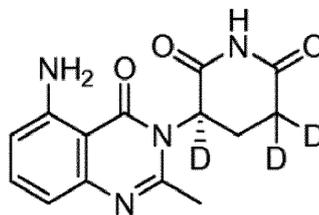
En una realización, Y¹, Y² e Y⁵ es un hidrógeno que está enriquecido isotópicamente con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000, y los otros de Y³, Y⁴, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹¹, Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son átomos de hidrógeno no enriquecidos.

En una realización, el compuesto tiene la siguiente fórmula:

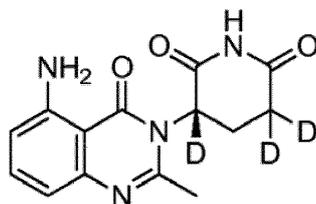


20

En una realización, el compuesto tiene la siguiente fórmula:



En una realización, el compuesto tiene la siguiente fórmula:



- 25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la

presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, o la composición de la presente invención para uso en un método de tratamiento, manejo o prevención de una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, dolor, degeneración macular, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno de asbesto, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis, sueño disfuncional, hemoglobinopatía.

En una realización, la enfermedad o el trastorno es cáncer.

En una realización, el cáncer es mieloma o linfoma.

10 **IV. Descripción detallada**

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos empleados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica.

A. Definiciones:

15 Las descripciones de la terminología proporcionada a continuación se aplican a los términos tal como se usan en la presente memoria y a menos que se especifique lo contrario.

El término "compuesto" incluye sal, solvatos (por ejemplo, hidratos), cocristales y polimorfos de los mismos.

El término "composición isotópica" hace referencia a la cantidad de cada isótopo presente en un átomo dado, y "composición isotópica natural" hace referencia a la composición isotópica de origen natural o abundancia para un átomo dado.

20 Los átomos que contienen su composición isotópica natural también pueden denominarse en la presente memoria átomos "no enriquecidos". A menos que se señale lo contrario, los átomos de los compuestos indicados en la presente memoria pretenden representar cualquier isótopo estable de este átomo. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, cuyo una posición se señala específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica natural.

25 El término "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo.

"Enriquecido isotópicamente" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. Como se usa en la presente memoria, un "isotopólogo" es un compuesto enriquecido isotópicamente.

30 El término "enriquecimiento isotópico" se refiere al porcentaje de incorporación de una cantidad de un isótopo específico en un átomo dado en una molécula en el lugar de la composición isotópica natural de ese átomo.

35 Por ejemplo, el enriquecimiento con deuterio de 1 % en una posición dada significa que el 1 % de las moléculas en una muestra dada contiene deuterio en la posición especificada. Dado que la distribución de origen natural de deuterio es aproximadamente 0,0156 %, el enriquecimiento con deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es aproximadamente 0,0156 %.

El término "factor de enriquecimiento isotópico" se refiere a la relación entre la composición isotópica y la composición isotópica natural de un isótopo especificado.

40 Con respecto a los compuestos proporcionados en la presente memoria, cuyo se señala que una posición atómica particular tiene deuterio o "D," se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015 %.

45 Típicamente, una posición señalada que tiene deuterio tiene un factor mínimo de enriquecimiento isotópico, en realizaciones particulares, de al menos 1000 (incorporación de 15% de deuterio), al menos 2000 (incorporación de 30% de deuterio), al menos 3000 (incorporación de 45% de deuterio), al menos 3500 (incorporación de 52,5% de deuterio), al menos 4000 (incorporación de 60% de deuterio), al menos 4500 (incorporación de 67,5% de deuterio), al menos 5000 (incorporación de 75% de deuterio), al menos 5500 (incorporación de 82,5% de deuterio), al menos 6000 (incorporación de 90% de deuterio), al menos 6333,3 (incorporación de 95% de deuterio), al menos 6466,7 (incorporación de 97% de deuterio), al menos 6600 (incorporación de 99% de deuterio) o al menos 6633,3 (incorporación de 99,5% de deuterio) en cada posición de deuterio señalada.

50 El enriquecimiento isotópico y el factor de enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en la presente invención se pueden determinar usando métodos analíticos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo espectrometría de masas, espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otra parte. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertos ejemplos, el alquilo es un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal que tiene 1 a 20 (C₁₋₂₀), 1 a 15 (C₁₋₁₅), 1 a 10 (C₁₋₁₀) o 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Como se usa en la presente memoria, los grupos alquilo C₁₋₆ lineales y C₃₋₆ ramificados también se denominan "alquilo inferior". Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas) y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas).

El término "alqueno" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más uno a cinco o un doble(s) enlace(s) carbono-carbono, en donde el alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otro lugar. El término "alqueno" abarca radicales que tienen una configuración "cis" o "trans" o una mezcla de los mismos, o alternativamente, una configuración "Z" o "E" o una mezcla de los mismos, como aprecian los expertos en la técnica. Por ejemplo, alqueno C₂₋₆ se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertos ejemplos, el alqueno es un radical de hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅), 2 a 10 (C₂₋₁₀) o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀) o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

El término "alquino" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más uno a cinco, o un triple(s) enlace(s) carbono-carbono, en donde el alquino está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otra parte. Por ejemplo, alquino C₂₋₆ se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertos ejemplos, el alquino es un radical de hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), 2 a 15 (C₂₋₁₅), 2 a 10 (C₂₋₁₀) o 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀) o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo (-C≡CH), propinilo (incluyendo todas las formas isoméricas, por ejemplo, 1-propinilo (-C≡CCH₃) y propargilo (-CH₂C≡CH)), butinilo (incluyendo todas las formas isoméricas, por ejemplo, 1-butin-1-ilo y 2-butin-1-ilo), pentinilo (incluyendo todas las formas isoméricas, por ejemplo, 1-pentin-1-ilo y 1-metil-2-butin-1-ilo) y hexinilo (incluyendo todas las formas isoméricas, por ejemplo, 1-hexin-1-ilo).

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente cíclico, en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otro lugar. En un ejemplo, los grupos cicloalquilo pueden estar saturados o insaturados pero no aromáticos, y/o espiro y/o no espiro, y/o con puente y/o sin puente, y/o grupos bicíclicos fusionados. En ciertos ejemplos, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 10 (C₃₋₁₀) o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, biciclo[2,1,1]hexilo, biciclo[2,2,1]heptilo, decalinilo, y adamantilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente y/o grupo aromático policíclico monovalente que contiene al menos un anillo de carbono aromático, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otra parte. En ciertos ejemplos, el arilo tiene de 6 a 20 (C₆₋₂₀), de 6 a 15 (C₆₋₁₅), o de 6 a 10 (C₆₋₁₀) átomos en el anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrenilo, pirenilo, bifenilo y terpenilo. El término "arilo" también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros pueden estar saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo).

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con uno o más grupos arilo, en donde el aralquilo o arilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otro lugar. En ciertos ejemplos, el aralquilo tiene de 7 a 30 (C₇₋₃₀), de 7 a 20 (C₇₋₂₀), o de 7 a 16 (C₇₋₁₆) átomos de carbono. Ejemplos de aralquilo incluyen bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente y/o grupo aromático policíclico monovalente que contiene al menos un anillo aromático, en donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y P en el anillo. Los grupos heteroarilo están unidos al resto de una molécula a través del anillo aromático. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, uno a cuatro átomos de N, y/o uno o dos átomos de P, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En ciertos ejemplos, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico incluyen furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo, y triazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclico incluyen benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopirranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, fuopiridilo, imidazopiridinilo,

imidazotiazolilo, indolizínilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo y tienopiridilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos acridinilo, benzindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y xantenilo. En ciertos ejemplos, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otra parte.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo monovalente monocíclico no aromático y/o sistema de anillo policíclico monovalente que contiene al menos un anillo no aromático, en donde uno o más de los átomos del anillo no aromático son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y P; y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono. En ciertos ejemplos, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 o de 5 a 6 átomos en el anillo. Los grupos heterociclilo están unidos al resto de una molécula a través del anillo no aromático. En ciertos ejemplos, el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede ser espiro, fusionado o con puente, y en el que los átomos de nitrógeno o azufre pueden oxidarse opcionalmente, los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente, y algunos los anillos pueden estar parcial o totalmente saturados o aromáticos. El sistema de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranonilo, benzopiranoilo, benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrothienyl, benzotiopiranoilo, benzoxazinilo, β -carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cromonilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihydrobenzothiazinyl, dihydrobenzoxazinyl, dihydrofurilo, dihydroisoindolilo, dihidropiranoilo, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahydrofuranyl, isobenzotetrahydrothienyl, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranoilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahydroquinolinilo y 1,3,5-tritianoilo. En ciertos ejemplos, el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otra parte.

El término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene uno o más uno a cinco, o un doble(s) enlace(s) carbono-carbono, en donde el alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otro lugar. El término "alqueno" abarca un compuesto que tiene una configuración "cis" o "trans" o una mezcla de los mismos, o alternativamente, una configuración "Z" o "E" o una mezcla de los mismos, como aprecian los expertos en la técnica. Por ejemplo, el alqueno C₂₋₆ se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un hidrocarburo insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En cierto, el alqueno es un hidrocarburo lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 10 (C₂₋₁₀) o de 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un hidrocarburo ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), 3 a 15 (C₃₋₁₅), 3 a 10 (C₃₋₁₀), o 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono.

El término "cicloalqueno" se refiere a un hidrocarburo cíclico, que contiene uno o más, uno a cinco o un doble(s) enlace(s) carbono-carbono, en donde el cicloalqueno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otro lugar. En un ejemplo, el cicloalqueno puede ser no aromático, y/o espiro y/o no espiro, y/o con puente y/o sin puente, y/o bicíclico fusionado. En ciertas realizaciones, el cicloalqueno tiene de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono.

El término "areno" se refiere a un compuesto aromático monocíclico y/o compuesto aromático policíclico que contiene al menos un anillo de carbono aromático, en donde el areno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otra parte. En ciertos ejemplos, el areno tiene de 6 a 20 (C₆₋₂₀), de 6 a 15 (C₆₋₁₅), o de 6 a 10 (C₆₋₁₀) átomos en el anillo. El término "areno" también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y el otro puede estar saturado, parcialmente insaturado o aromático.

El término "heteroareno" se refiere a un aromático monocíclico y/o compuesto aromático policíclico que contiene al menos un anillo aromático, en donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y P en el anillo. Cada anillo de un heteroareno puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, uno a cuatro átomos de N, y/o uno o dos átomos de P, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En ciertas realizaciones, el heteroareno tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos en el anillo. En ciertos ejemplos, el heteroareno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otra parte.

El término "heterociclo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico no aromático y/o sistema de anillo policíclico no aromático, en donde uno o más de los átomos del anillo no aromático son heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de O, S, N y P; y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono. En ciertos ejemplos, el heterociclo tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 o de 5 a 6 átomos en el anillo. En ciertos ejemplos, el heterociclo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede ser espiro, fusionado o con puente, y en el que los átomos de nitrógeno o azufre pueden oxidarse opcionalmente, los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente, y algunos de los anillos pueden estar parcial o totalmente

saturados. En ciertos ejemplos, el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente memoria en otra parte.

El término "alcohol" se refiere a alquilo-OH, alquenoil-OH, alquiniil-OH, cicloalquilo-OH, arilo-OH, aralquilo-OH, heteroarilo-OH o heterociclilo-OH, en donde el alquilo, alquenoil, alquiniil, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo son cada uno como se define en la presente memoria. El término "ácido carboxílico" se refiere a alquilo-COOH, alquenoil-COOH, alquiniil-COOH, cicloalquilo-COOH, arilo-COOH, aralquilo-COOH, heteroarilo-COOH o heterociclilo-COOH, en donde el alquilo, alquenoil, alquiniil, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo son cada uno como se define en la presente memoria.

El término "éster de ácido carboxílico" o "éster" se refiere a alquilo-COOR', alquenoil-COOR', alquiniil-COOR', cicloalquilo-COOR', arilo-COOR', aralquilo-COOR', heteroarilo-COOR' o heterociclilo-COOR', y cada R' es independientemente en donde alquilo, alquenoil, alquiniil, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo; y en donde cada alquilo, alquenoil, alquiniil, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo es como se define en la presente memoria.

El término "opcionalmente sustituido" pretende significar que un grupo o sustituyente, tal como un grupo alquilo, alquenoil, alquiniil, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes Q, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de, por ejemplo, (a) oxo (=O), halo, ciano (-CN), y nitro (-NO₂); (b) alquilo C₁₋₆, alquenoil C₂₋₆, alquiniil C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a; y (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -P(O)R^aR^d, -P(O)(OR^a)R^d, -P(O)(OR^a)(OR^d), -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en donde cada R^a, R^b, R^c, y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenoil C₂₋₆, alquiniil C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes Q^a; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a. Como se usa en la presente memoria, todos los grupos que pueden estar sustituidos están "opcionalmente sustituidos", a menos que se especifique lo contrario.

En un ejemplo, cada Q^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en (a) oxo, ciano, halo y nitro; y (b) alquilo C₁₋₆, alquenoil C₂₋₆, alquiniil C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -P(O)R^eR^h, -P(O)(OR^e)R^h, -P(O)(OR^e)(OR^h), -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en donde cada R^e, R^f, R^g, y R^h es independientemente (i) hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoil C₂₋₆, alquiniil C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, o (ii) R^f y R^g junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.

El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en la presente memoria, incluye sales de isotopólogos de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona. Los restos básicos tales como 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, acético, fórmico, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, oleico, tánico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, glucónico, glucarónico, sacárico, isonicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico o pamoico (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato) o análogos isotópicamente enriquecidos de los mismos. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico o nítrico, o análogos isotópicamente enriquecidos de los mismos.

Todos los compuestos, grupos funcionales y sales farmacéuticamente aceptables descritos en la presente memoria pueden tener uno o más átomos de hidrógeno enriquecidos isotópicamente en una o más posiciones. Los ejemplos incluyen alcoholes isotópicamente enriquecidos, ácidos carboxílicos, ésteres de ácido carboxílico o grupos alquilo, alquenoil, alquiniil, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el alquilo, alquenoil, alquiniil, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo son cada uno como se define en la presente memoria. Por ejemplo, el término "alcohol" puede incluir alquilo-OD, alquenoil-OD, alquiniil-OD, cicloalquilo-OD, arilo-OD, aralquilo-OD, heteroarilo-OD o heterociclilo-OD, en donde el alquilo, alquenoil, alquiniil, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heterociclilo son cada uno como se define en la presente memoria.

El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto proporcionado en la presente memoria, y una o más moléculas de un disolvente, que se presenten en cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

Los disolventes adecuados incluyen, etanol, n-propanol, isopropanol y ácido acético. En determinadas realizaciones,

el disolvente es farmacéuticamente aceptable. En una realización, el complejo o agregado está en forma cristalina. En otra realización, el complejo o agregado está en forma no cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato. Ejemplos de hidratos incluyen hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y pentahidrato.

5 El término "polimorfo" se refiere a formas cristalinas sólidas de un compuesto o complejo del mismo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir distintas propiedades físicas, químicas y espectroscópicas.

El término "aproximadamente" o "alrededor de" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mida o determine el valor.

10 En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En determinadas modalidades, el término "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,05 de un valor o intervalo dado.

15 El término "sustancialmente libre" cuando se refiere a una composición que está "sustancialmente libre" de un compuesto se refiere a que la composición contiene no más de aproximadamente 20% en peso, no más de aproximadamente 10% en peso, no más de aproximadamente 5% en peso, no mayor de aproximadamente 3% en peso, no mayor de aproximadamente 1% en peso, no más de aproximadamente 0,5% en peso, no más de aproximadamente 0,2% en peso, no más de aproximadamente 0,1% en peso, no más de aproximadamente 0,01% en peso, no más de aproximadamente 0,001% en peso, o no más de aproximadamente 0,0001% en peso del compuesto.

20 El término "sustancialmente puro" cuando se refiere a un compuesto o composición significa que el compuesto o composición tiene una pureza de no menos de aproximadamente 80% en peso, no menos de aproximadamente 90% en peso, no menos de aproximadamente 95% en peso, no menos de aproximadamente 96% en peso, no menos de aproximadamente 97% en peso, no menos de aproximadamente 98% en peso, no menos de aproximadamente 99% en peso, no menos de aproximadamente 99,5% en peso, no menos de aproximadamente 99,9 % en peso, no menos de aproximadamente 99,95% en peso, no menos de aproximadamente 99,99% en peso, no menos de aproximadamente 99,995% en peso, no menos de aproximadamente 99,999% en peso, no menos de aproximadamente 99,9995% en peso, o no menos de aproximadamente el 99,9999% en peso.

25 Los términos "procedimiento" y "método" se usan indistintamente para referirse a un método descrito en la presente memoria para una preparación de compuestos. Las modificaciones de los procedimientos descritos en la presente memoria (por ejemplo, materiales de partida, reactivos, grupos protectores, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción, y/o purificación) que son bien conocidos por los expertos en la técnica también están abarcados por la descripción.

30 Los términos "añadir", "hacer reaccionar", "poner en contacto" y "mezclar" se usan indistintamente para referirse a poner en contacto un reactante, reactivo, disolvente, catalizador o un grupo reactivo con otro reactante, reactivo, disolvente, catalizador o grupo reactivo. A menos que se especifique lo contrario los reactantes, reactivos, disolventes, catalizadores y grupos reactivos se pueden añadir individualmente, simultáneamente, o separadamente, y/o se pueden añadir en cualquier orden. Se pueden añadir en presencia o ausencia de calor, y se pueden añadir opcionalmente bajo una atmósfera inerte (p. ej., N₂ o Ar). En ciertas realizaciones, el término "hacer reaccionar" puede referirse a la formación in situ o a la reacción intramolecular donde los grupos reactivos están en la misma molécula.

40 El término "sustancialmente completo" cuando se refiere a una reacción significa que la reacción contiene no más de aproximadamente 50%, no más de aproximadamente 40%, no más de aproximadamente 30%, no más de aproximadamente 20%, no más de aproximadamente 10% , no más de aproximadamente 5%, no más de aproximadamente 4%, no más de aproximadamente 3%, no más de aproximadamente 2%, no más de aproximadamente 1%, no más de aproximadamente 0,5%, no más de aproximadamente 0,1%, o no más de aproximadamente 0,05% de un material de partida restante.

45 Si la estereoquímica de una estructura o una porción de la misma no se indica, por ejemplo, en negrita o con líneas punteadas, se interpretará que la estructura o porción de la misma comprende todos los estereoisómeros de la estructura.

50 La frase "un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo" tiene el mismo significado que la frase "un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del compuesto al que se hace referencia en el mismo"; una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo del compuesto al que se hace referencia en el mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo de un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del compuesto al que se hace referencia en el mismo".

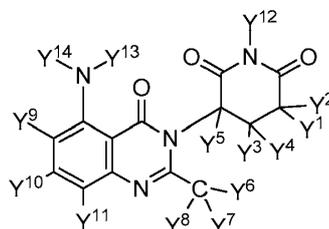
B. Compuestos

En la presente memoria se proporcionan isotopólogos de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona de la presente invención.

55 El enriquecimiento isotópico (por ejemplo, deuteración) de preparaciones farmacéuticas para mejorar la

- 5 farmacocinética ("PK"), farmacodinámica ("PD") y perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. (Véanse, por ejemplo, Lijinsky et. al., Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982); Lijinsky et. al., J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold et. al., Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon et. al., Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello et. al., Metabolism, 43: 487 (1994); Gately et. al., J. Nucl. Med., 27: 388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999)).
- 10 Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, el enriquecimiento isotópico de un fármaco puede usarse, por ejemplo, para (1) reducir o eliminar los metabolitos no deseados, (2) aumentar la vida media del fármaco precursor, (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (4) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno y/o (6) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos y/o crear un fármaco más efectivo y/o un fármaco más seguro para la terapia de combinación, ya sea la terapia de combinación intencionada o no.
- El reemplazo de un átomo por uno de sus isótopos a menudo da como resultado un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química.
- 15 Este fenómeno se conoce como efecto isotópico cinético ("EIC"). Por ejemplo, si se rompe un enlace C-H durante una etapa que determina la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la mayor energía de estado de transición), la sustitución de un deuterio por ese hidrógeno provocará una disminución en la velocidad de reacción y el proceso se ralentizará. Este fenómeno se conoce como efecto isotópico cinético del deuterio ("EICD"). (Véanse, por ejemplo, Foster et al., Adv. Drug Res., vol. 14, págs. 1-36 (1985); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, págs. 79-88 (1999)).
- 20 La magnitud del EICD puede expresarse como la relación entre las velocidades de una reacción determinada en la que se rompe un enlace C-H, y la misma reacción en la que se sustituye deuterio por hidrógeno.
- El EICD puede variar entre aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) a números muy grandes, tales como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta veces, o más, más lenta cuando se sustituye deuterio por hidrógeno. Sin limitarse a ninguna teoría particular, los valores de EICD elevados pueden deberse en parte a un fenómeno conocido como efecto túnel, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. El efecto túnel se atribuye a la masa pequeña de un átomo de hidrógeno, y ocurre debido a que los estados de transición que afectan a un protón a veces pueden formarse en ausencia de la energía de activación necesaria. Dado que el deuterio tiene más masa que el hidrógeno, estadísticamente tiene mucha menor probabilidad de experimentar este fenómeno.
- 25 El tritio ("T") es un isótopo radiactivo de hidrógeno, usado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofármacos.
- El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Ocurre naturalmente en el ambiente en concentraciones muy bajas, más comúnmente encontradas como T₂O. El tritio se descompone lentamente (vida media = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar en la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el peligro principal asociado a este isótopo, y aun así debe ingerirse en grandes cantidades para que presente un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, debe consumirse una menor cantidad de tritio antes de que alcance un nivel peligroso. La sustitución de tritio por hidrógeno ("T") da como resultado un enlace aún más fuerte que el deuterio y proporciona efectos isotópicos numéricamente mayores. De manera similar, la sustitución de otros elementos por isótopos, incluyendo ¹³C o ¹⁴C por carbono, ³³S, ³⁴S o ³⁶S por azufre, ¹⁵N por nitrógeno y oxígeno ¹⁷O o ¹⁸O por oxígeno, puede conducir a un efecto isotópico cinético similar.
- 30 El cuerpo animal expresa una variedad de enzimas con el propósito de eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, de su sistema de circulación.
- Los ejemplos de dichas enzimas incluyen enzimas del citocromo P₄₅₀ ("CYP"), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoaminoxidasas, para reaccionar con y convertir estas sustancias extrañas en metabolitos o productos intermedios más polares para la excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de compuestos farmacéuticos implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace pi carbono-oxígeno (C=O) o carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad aguda y a largo plazo sustancialmente diferentes con respecto a los compuestos precursores. Para muchos fármacos, dichas oxidaciones son rápidas. Por lo tanto, estos fármacos a menudo requieren la administración de dosis diarias múltiples o elevadas.
- 35 Por lo tanto, el enriquecimiento isotópico en determinadas posiciones de un compuesto proporcionado en la presente memoria puede producir un EIC detectable que afecta los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de un compuesto proporcionado en la presente memoria en comparación con un compuesto similar que tiene una composición isotópica natural.
- 55 En una realización, el enriquecimiento con deuterio se realiza en el sitio de escisión del enlace C-H durante el metabolismo.

También se describen en la presente memoria isotopólogos de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona, en los que una o más posiciones atómicas de la molécula 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona está/están isotópicamente enriquecida(s) con deuterio. Ciertos ejemplos en la presente memoria describen compuestos de la siguiente estructura química:



I,

en la que uno o más átomos de Y (es decir, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹¹, Y¹², Y¹³, Y¹⁴ es/son hidrógeno(s) isotópicamente enriquecido(s) con deuterio y cualquier átomo(s) Y restante(s) es/son átomo(s) de hidrógeno no enriquecido. En realizaciones particulares, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece o todos los átomos Y indicados está/están enriquecido(s) isotópicamente con deuterio, y cualquier átomo(s) Y restante(s) es/son hidrógeno(s) no enriquecido(s).

En ciertos ejemplos, uno o más átomos de Y en la porción de glutarimida del Compuesto I están enriquecidos con deuterio. En ciertos ejemplos, uno o más átomos de Y en la porción de oxoquinazolina del Compuesto I están enriquecidos con deuterio. En ciertos ejemplos, uno o más átomos de Y tanto en la porción de glutarimida como en la porción de oxoquinazolina del Compuesto I están enriquecidos con deuterio, es decir, se abarca cualquier combinación de deuteración mostrada anteriormente para la porción de glutarimida y la porción de oxoquinazolina. Compuestos particulares de la invención proporcionados en la presente memoria incluyen los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 1, en los que la etiqueta "D" indica una posición atómica enriquecida con deuterio, es decir, una muestra que comprende el compuesto dado tiene un enriquecimiento con deuterio en la(s) posición(es) indicadas por encima de la abundancia natural de deuterio:

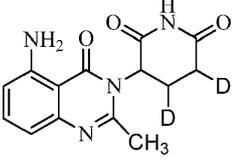
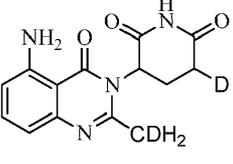
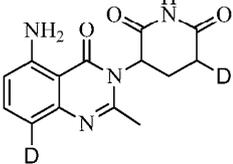
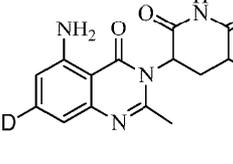
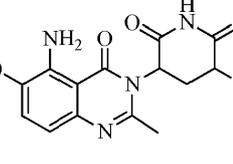
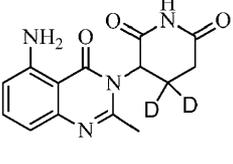
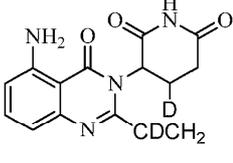
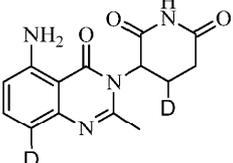
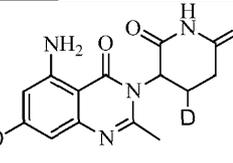
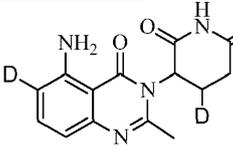
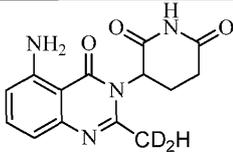
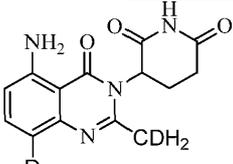
Tabla 1: Compuestos enriquecidos con deuterio de fórmula (I)

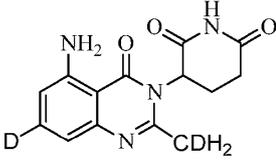
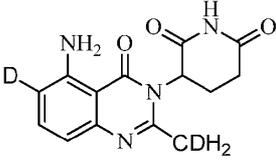
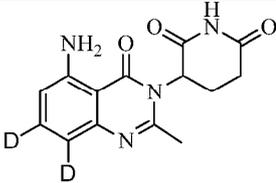
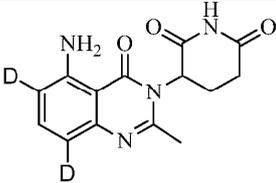
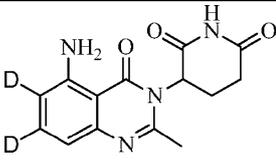
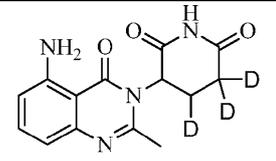
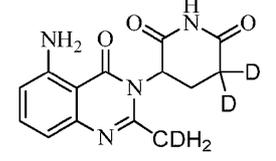
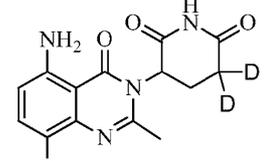
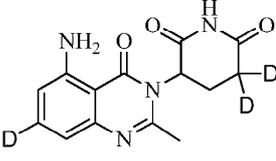
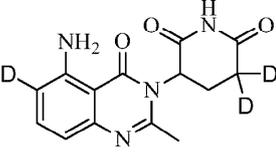
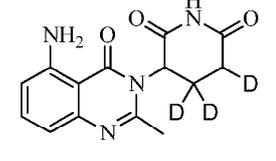
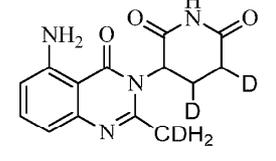
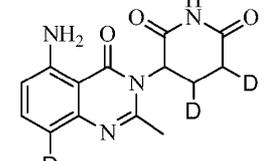
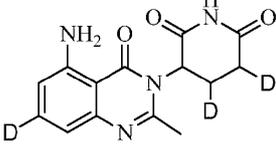
Las realizaciones particulares de la invención incluyen variaciones de los compuestos enumerados en la Tabla 1.

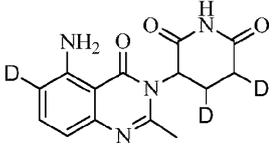
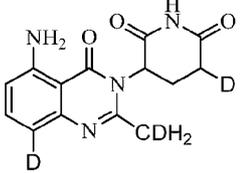
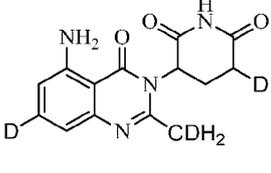
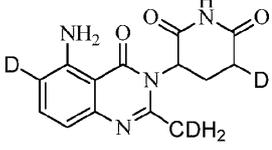
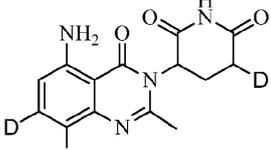
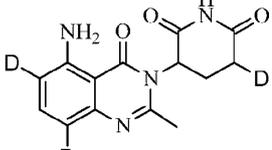
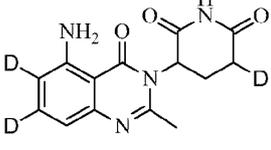
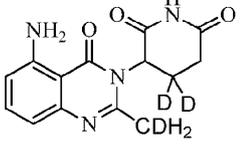
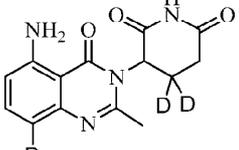
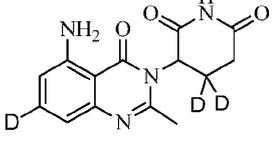
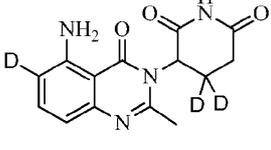
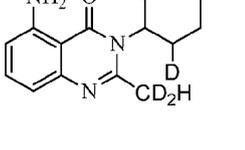
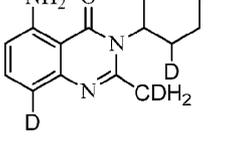
Se entiende que uno o más deuterios pueden intercambiarse con hidrógeno en condiciones fisiológicas.

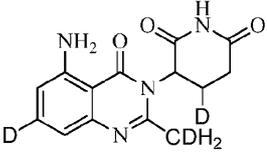
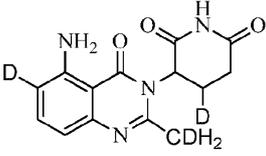
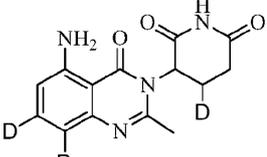
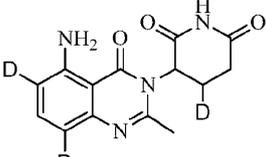
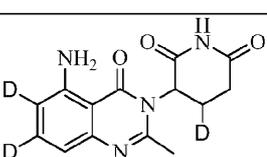
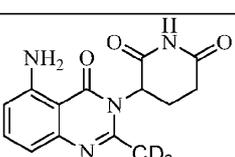
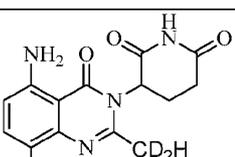
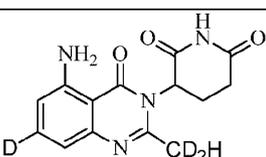
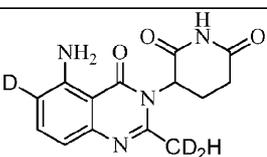
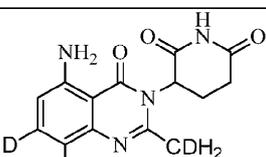
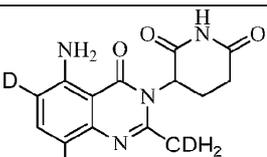
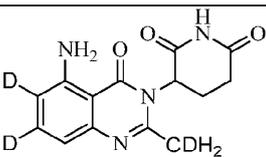
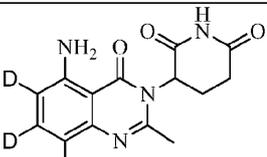
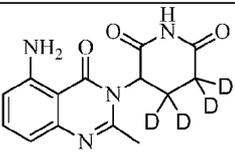
Compuestos de referencia descritos en la presente memoria incluyen los compuestos enumerados en la Tabla 2, en los que la etiqueta "D" indica una posición atómica enriquecida con deuterio, es decir, una muestra que comprende el compuesto dado tiene un enriquecimiento con deuterio en la(s) posición(es) indicadas por encima de la abundancia natural de deuterio:

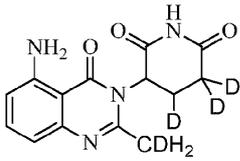
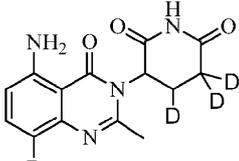
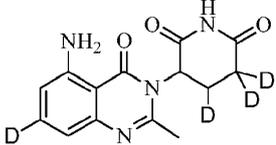
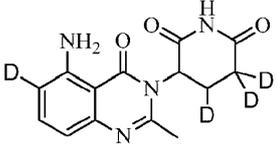
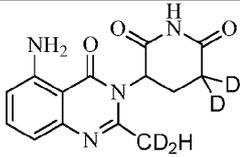
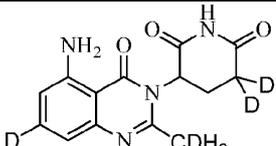
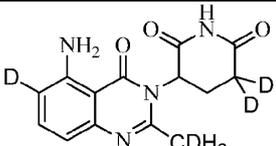
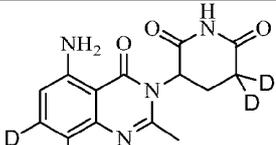
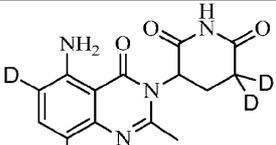
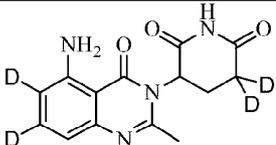
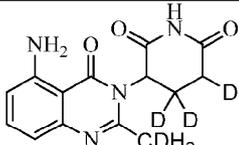
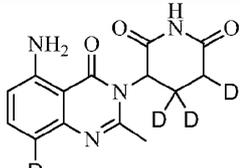
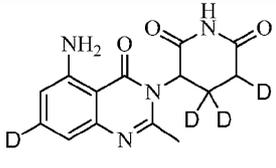
Tabla 2: Compuestos enriquecidos con deuterio de fórmula (I)

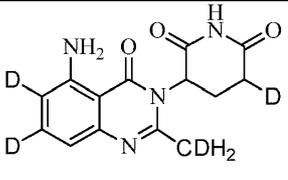
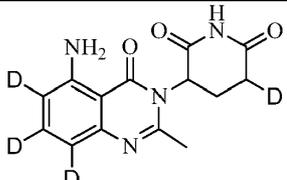
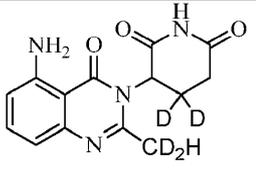
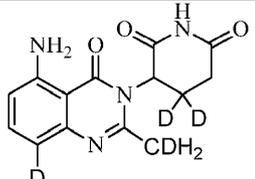
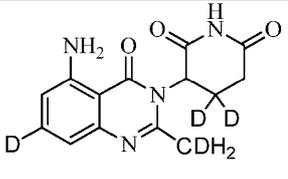
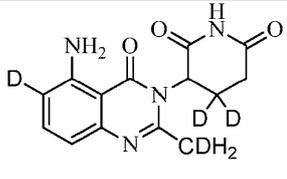
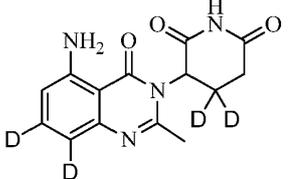
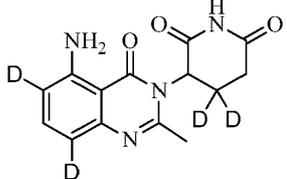
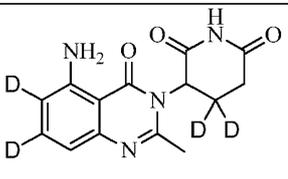
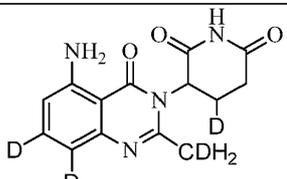
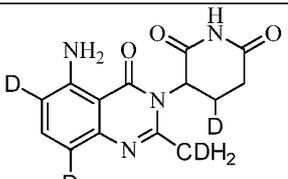
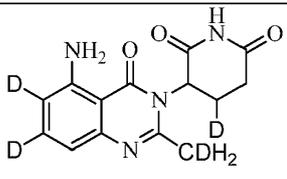
	
	
	
	
	
	

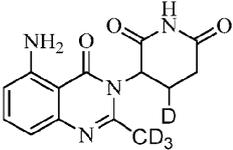
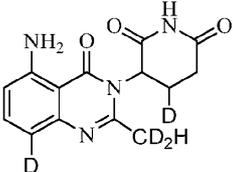
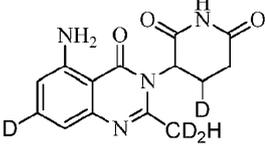
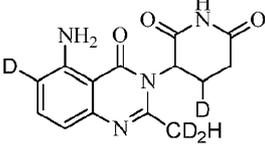
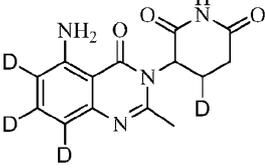
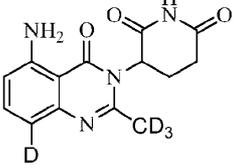
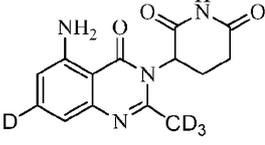
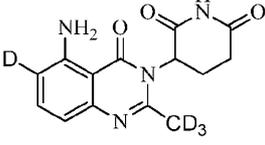
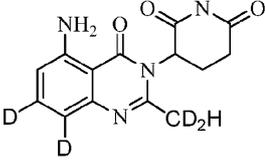
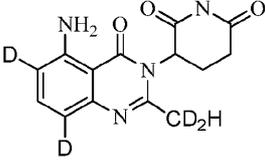
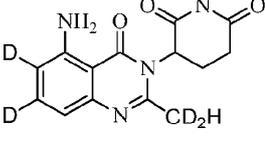
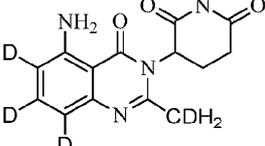
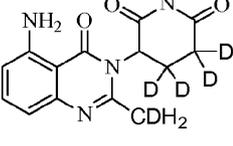
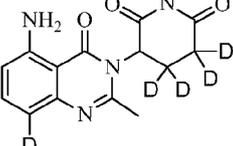
	
	
	
	
	
	
	

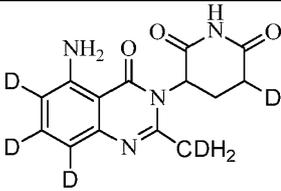
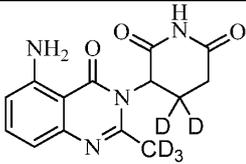
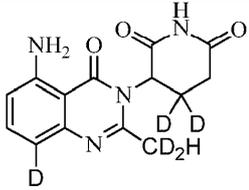
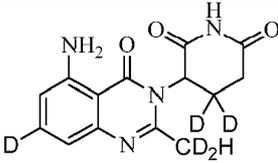
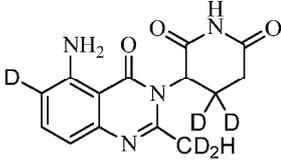
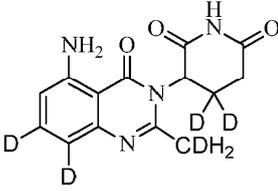
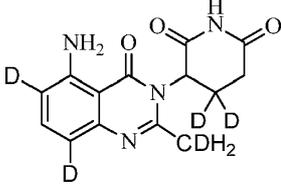
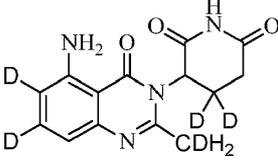
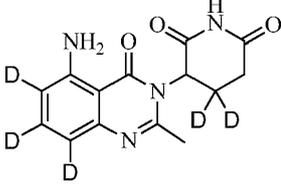
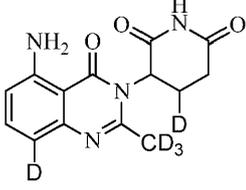
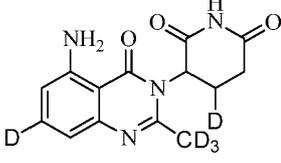
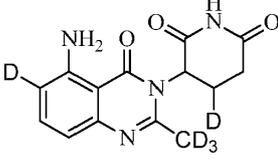
	
	
	
	
	
	
	

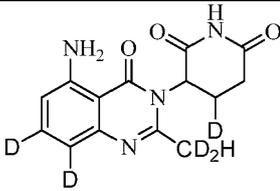
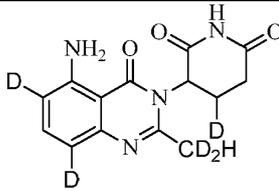
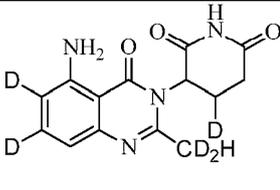
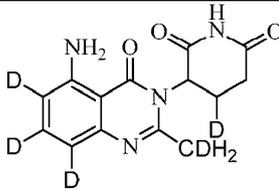
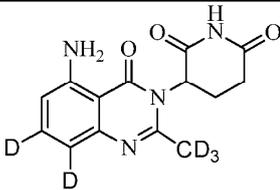
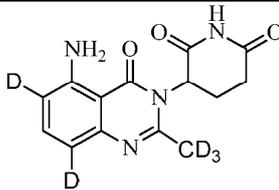
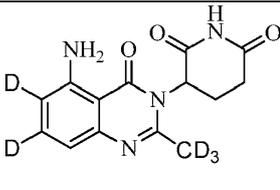
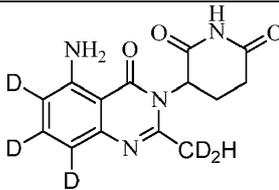
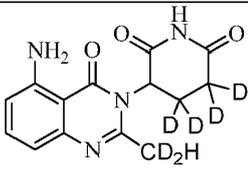
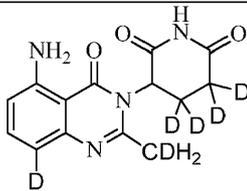
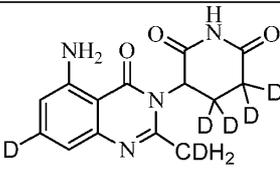
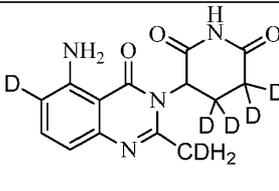
	
	
	
	
	
	
	

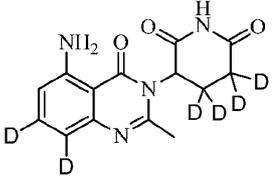
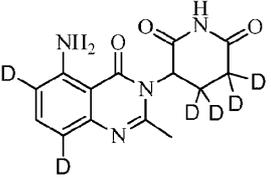
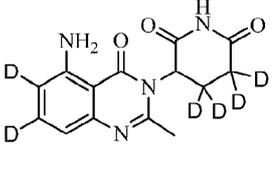
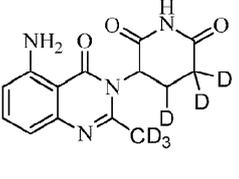
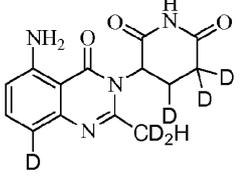
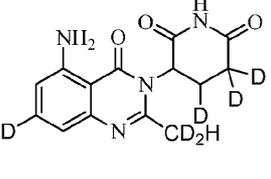
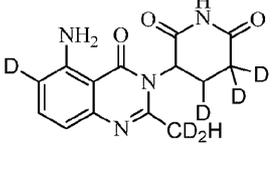
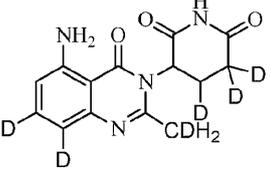
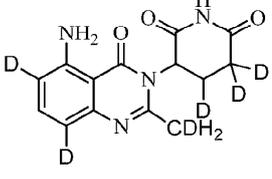
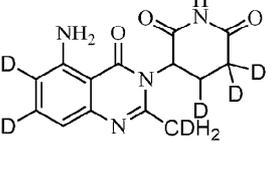
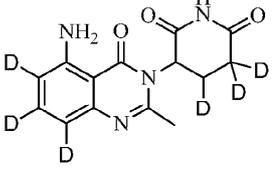
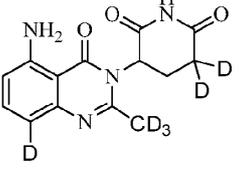
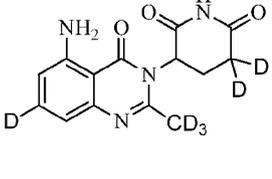
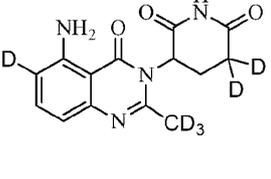
	
	
	
	
	
	
	

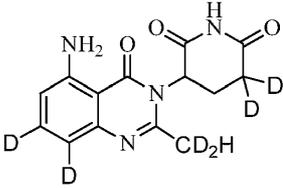
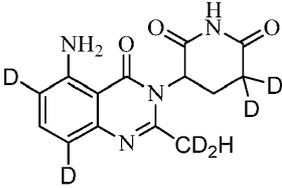
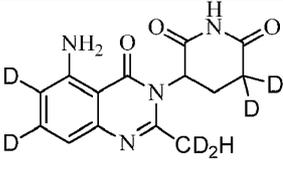
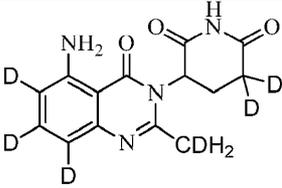
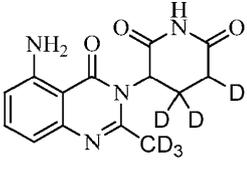
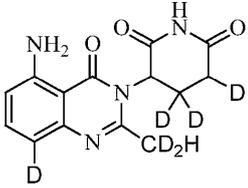
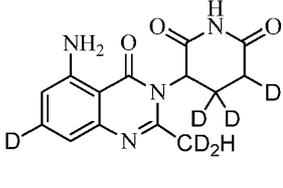
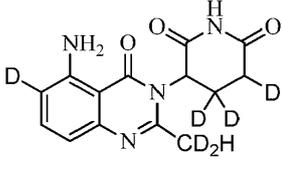
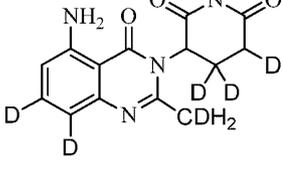
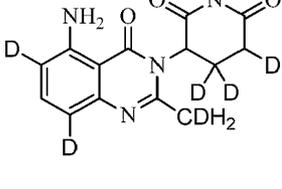
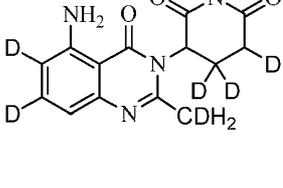
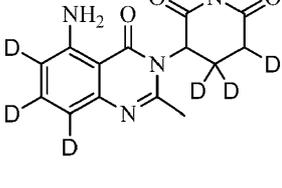
	
	
	
	
	
	

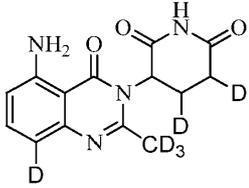
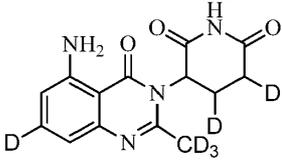
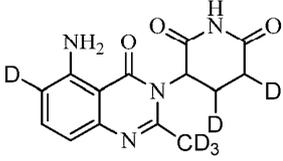
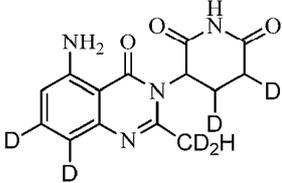
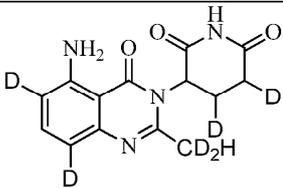
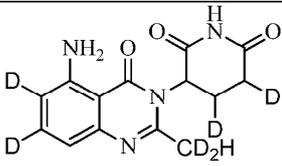
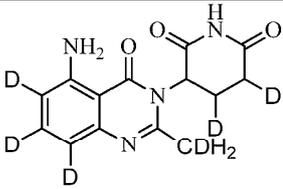
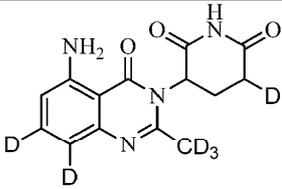
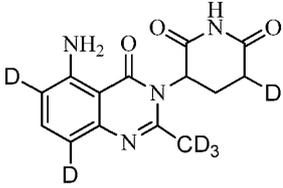
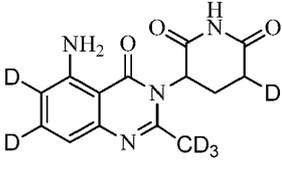
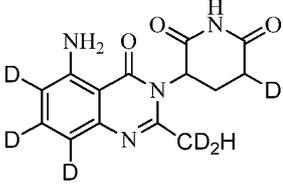
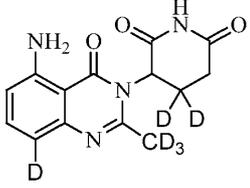
	
	
	
	
	
	
	

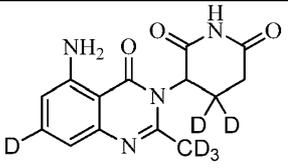
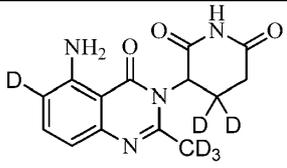
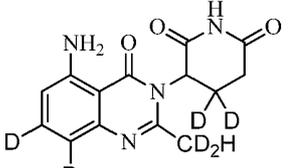
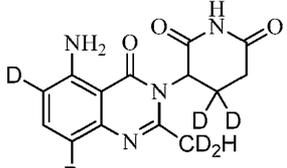
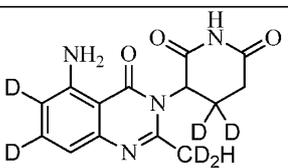
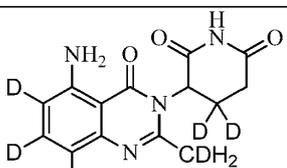
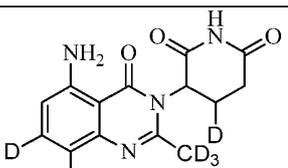
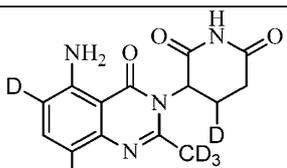
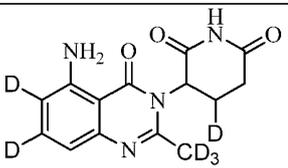
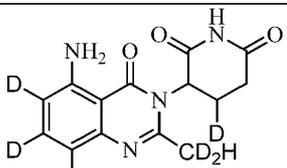
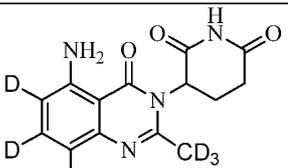
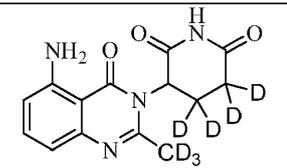
	
	
	
	
	
	

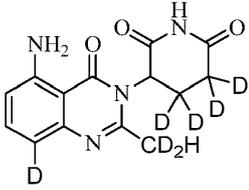
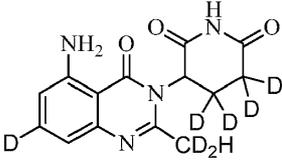
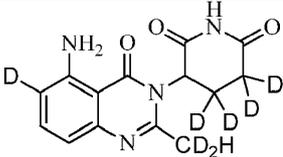
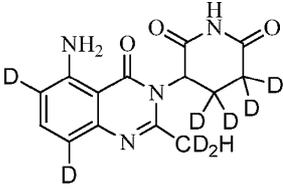
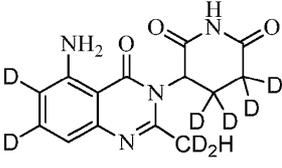
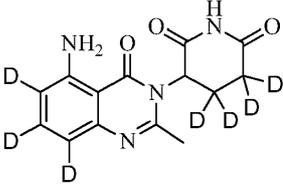
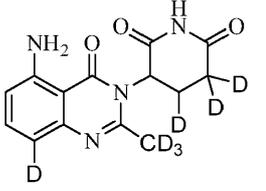
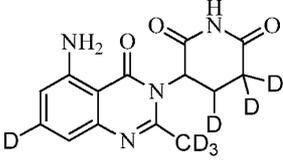
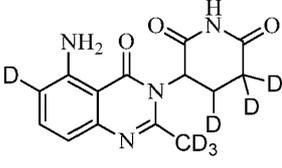
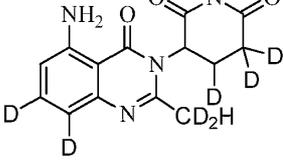
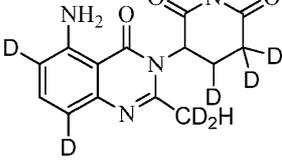
	
	
	
	
	
	

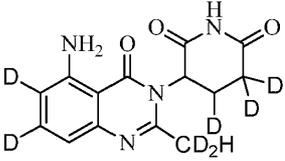
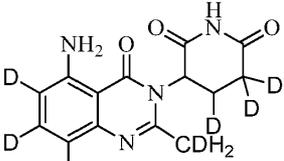
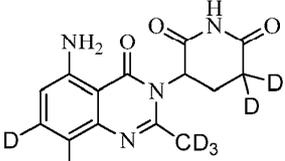
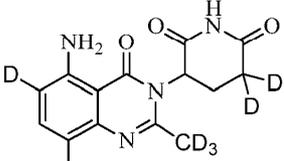
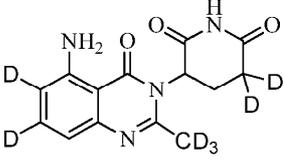
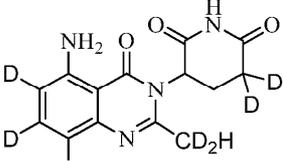
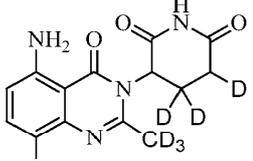
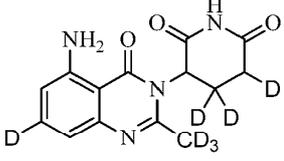
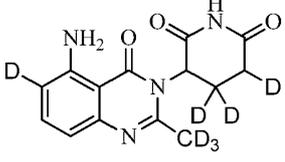
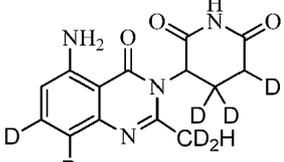
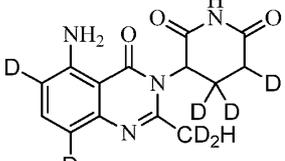
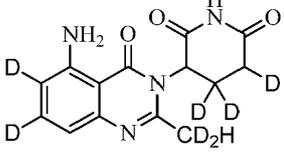
	
	
	
	
	
	
	

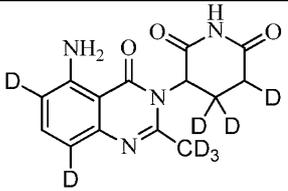
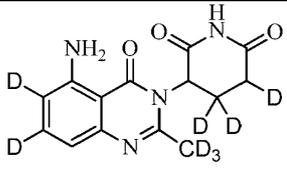
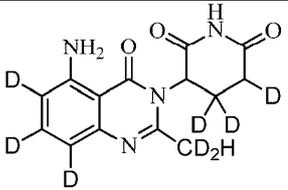
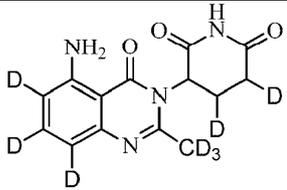
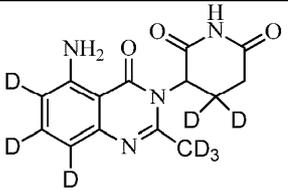
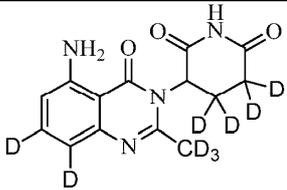
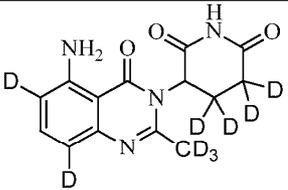
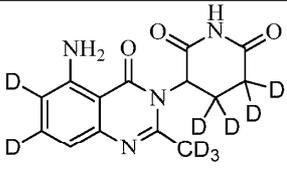
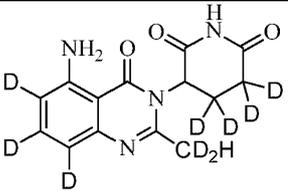
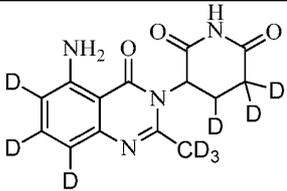
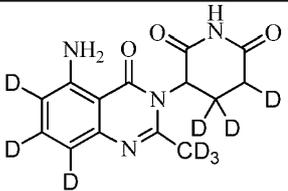
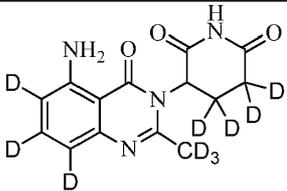
	
	
	
	
	
	

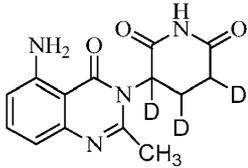
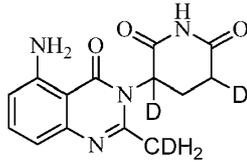
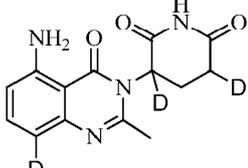
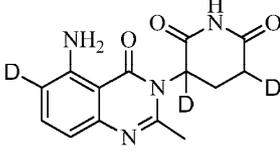
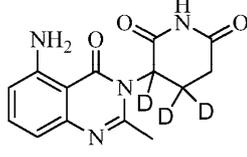
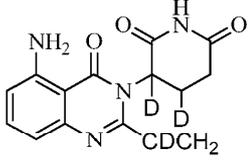
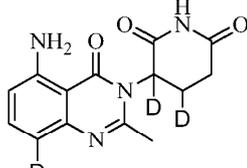
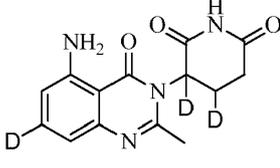
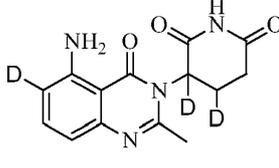
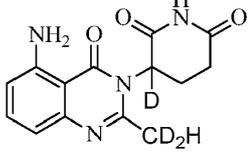
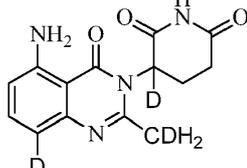
	
	
	
	
	
	

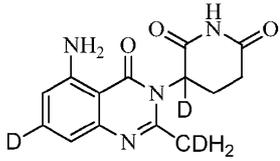
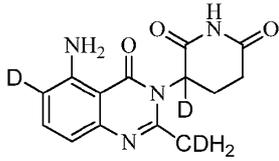
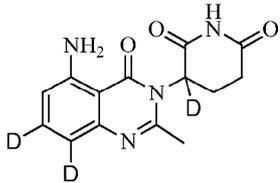
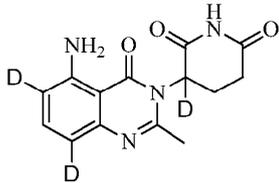
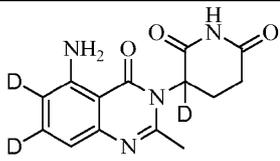
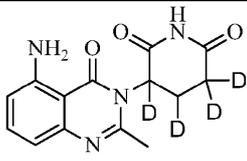
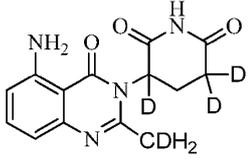
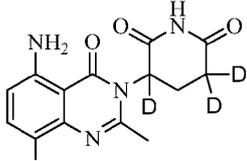
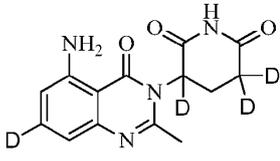
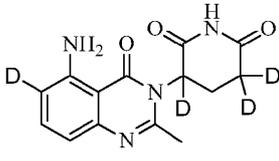
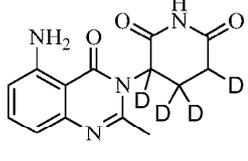
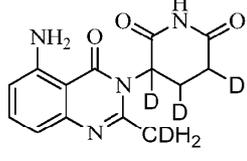
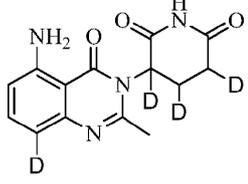
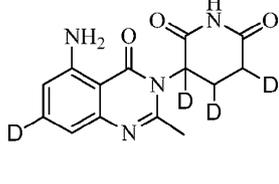
	
	
	
	
	
	

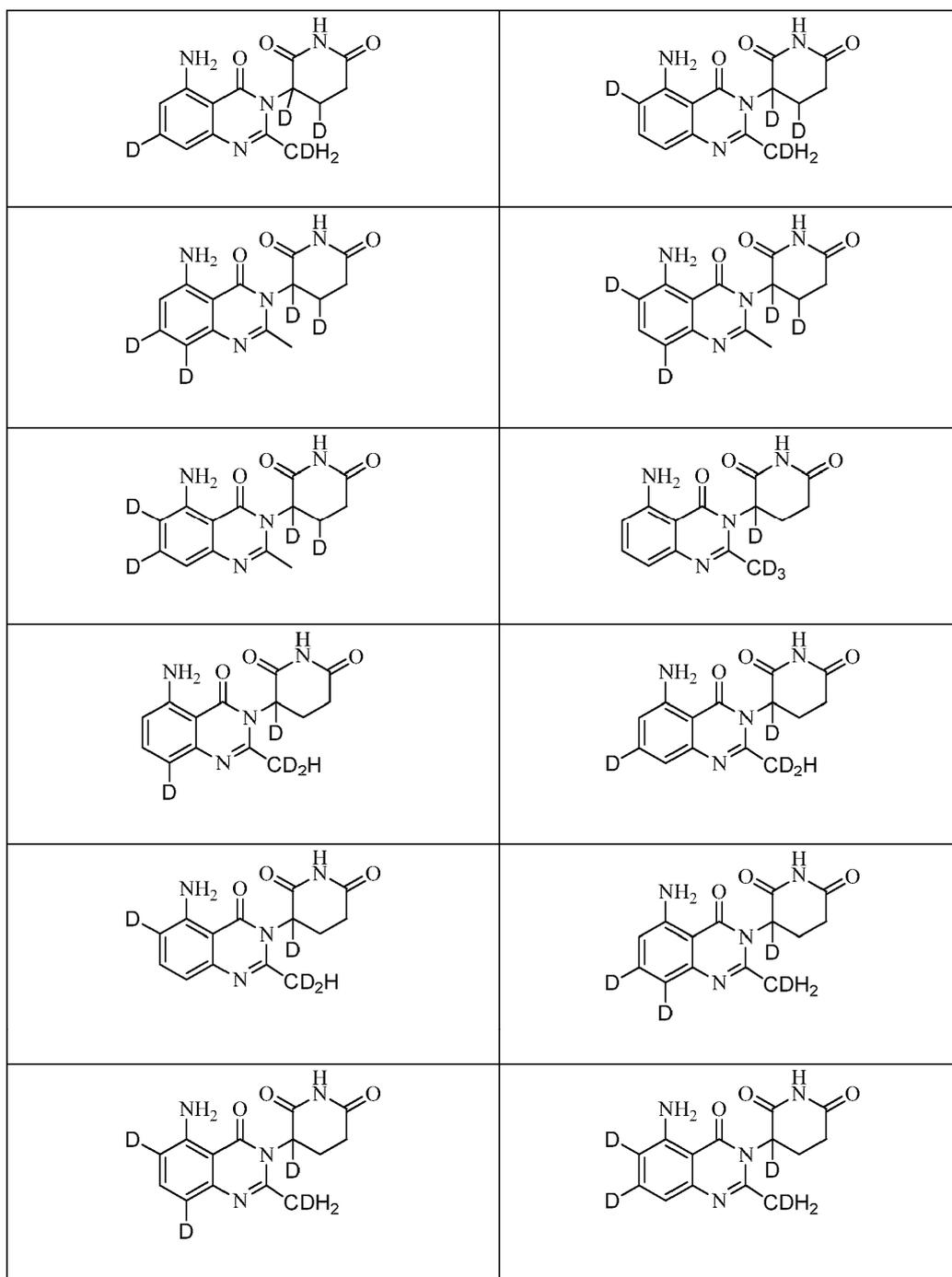
	
	
	
	
	
	

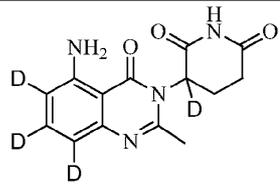
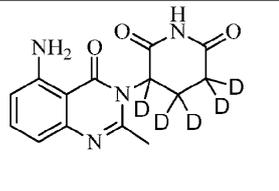
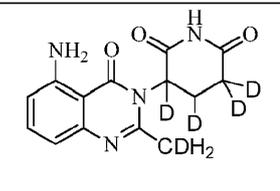
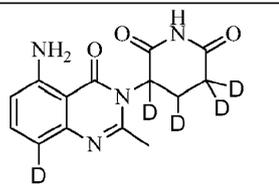
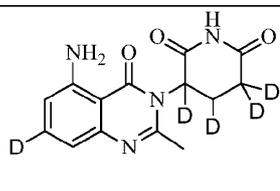
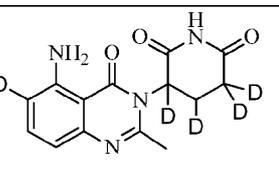
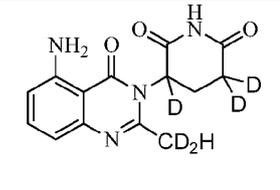
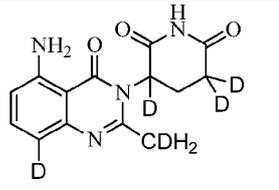
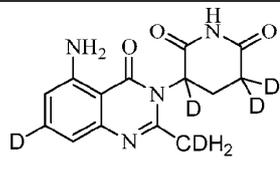
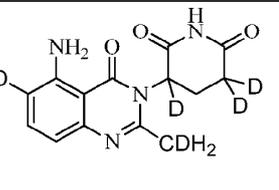
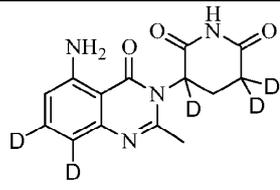
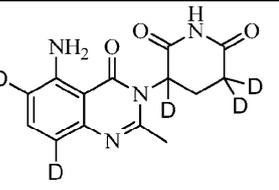
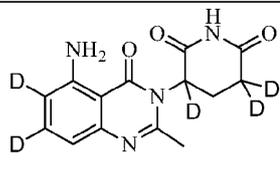
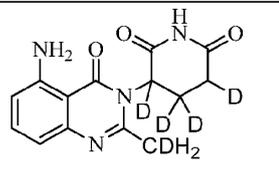
	
	
	
	
	
	

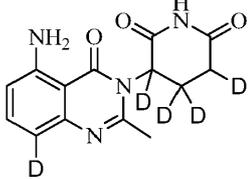
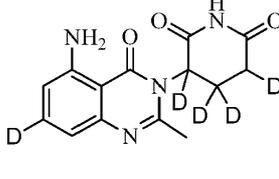
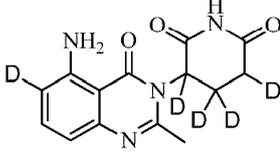
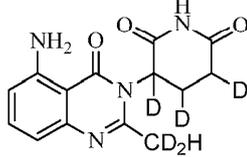
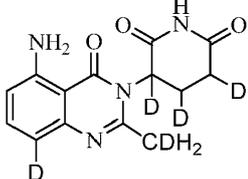
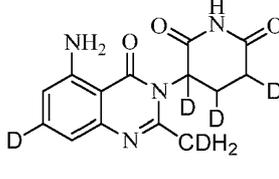
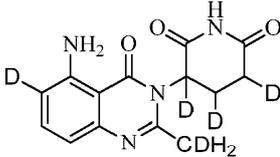
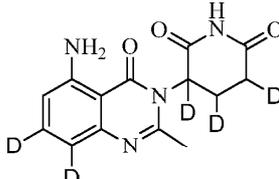
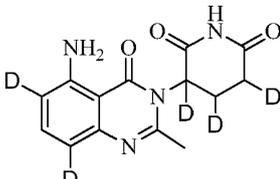
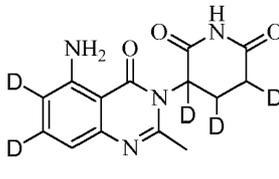
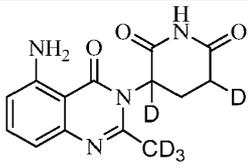
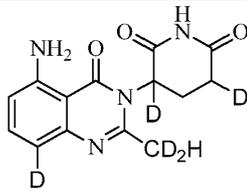
	
	
	
	
	
	

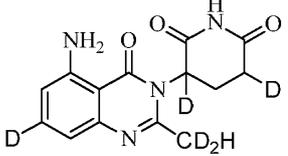
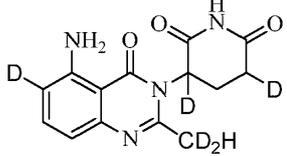
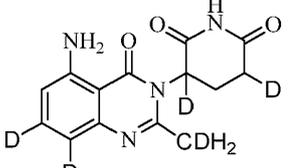
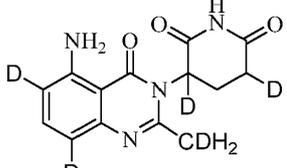
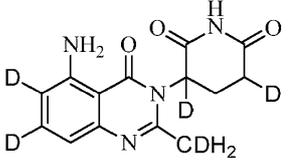
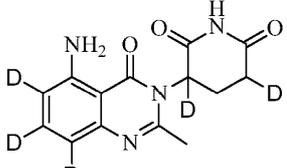
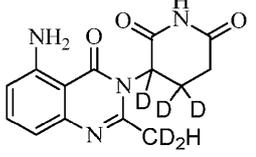
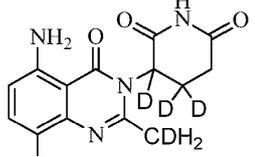
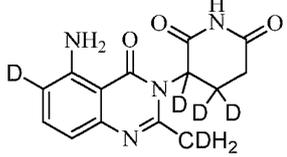
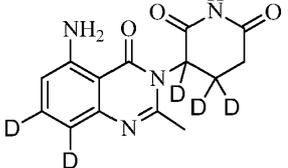
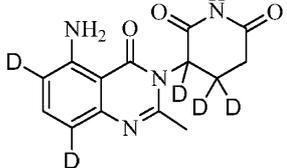
	
	
	
	
	
	

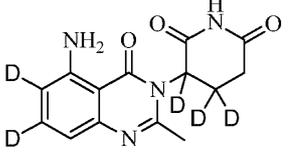
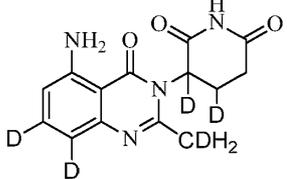
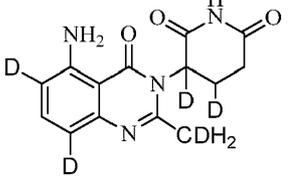
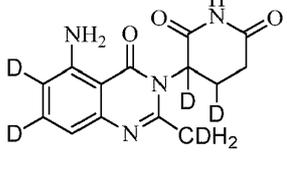
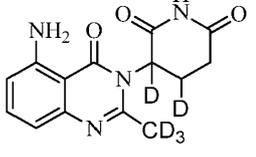
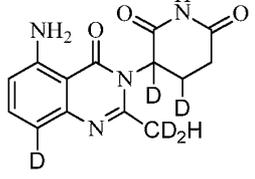
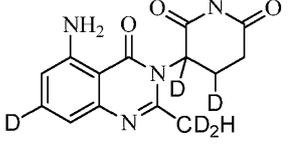
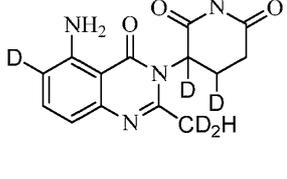
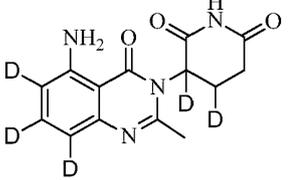
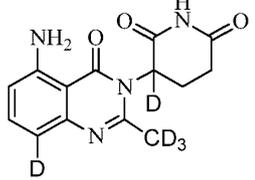
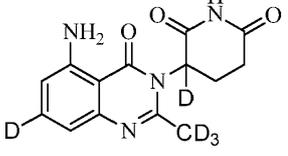
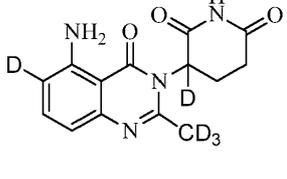
	
	
	
	
	
	
	

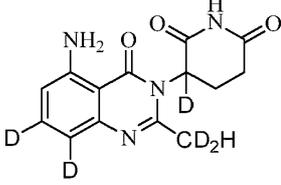
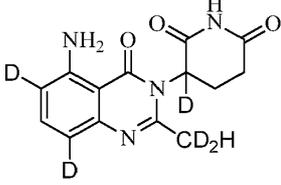
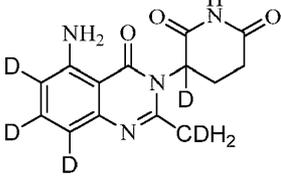
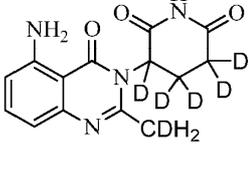
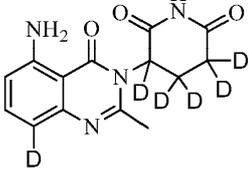
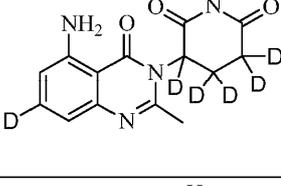
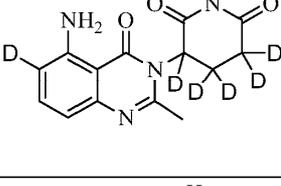
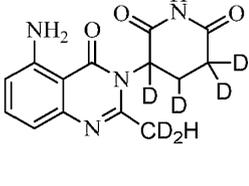
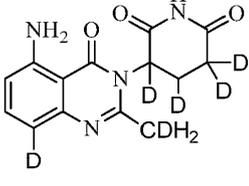
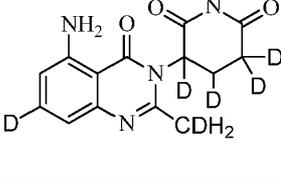
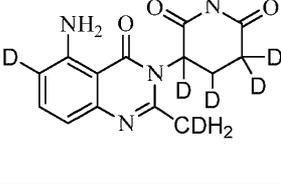


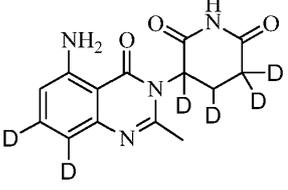
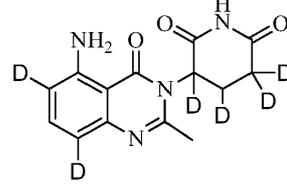
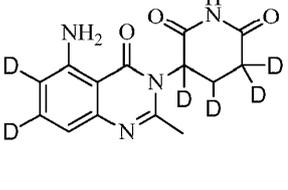
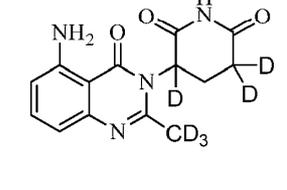
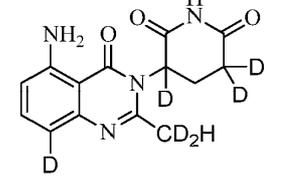
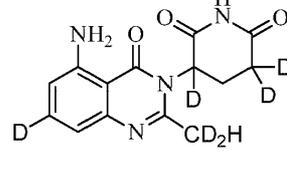
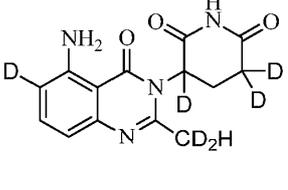
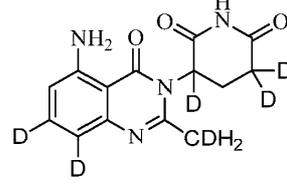
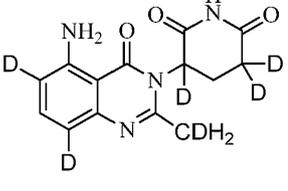
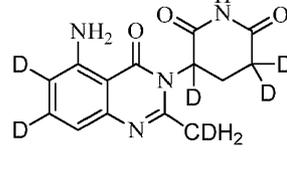
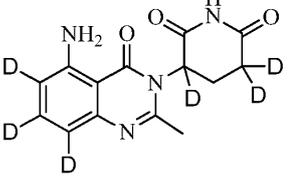
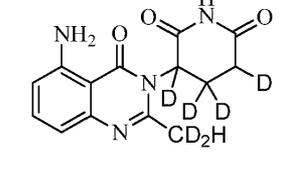
	
	
	
	
	
	
	

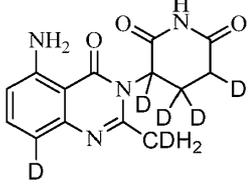
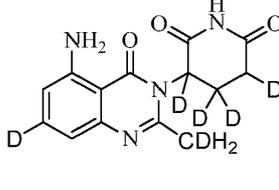
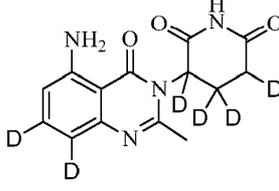
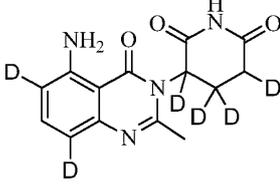
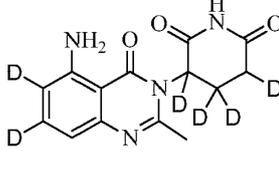
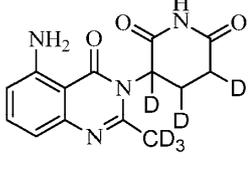
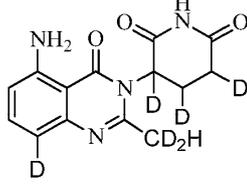
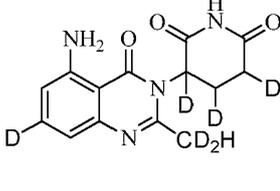
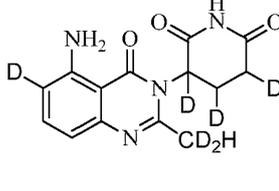
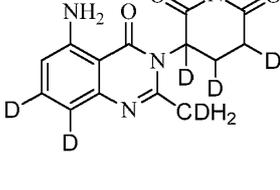
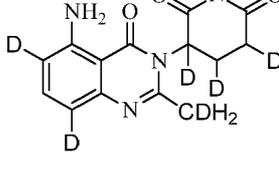
	
	
	
	
	
	

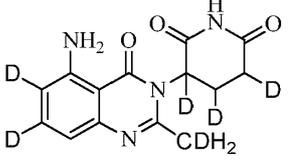
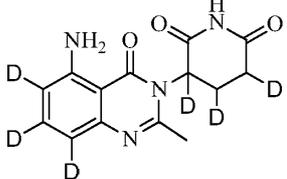
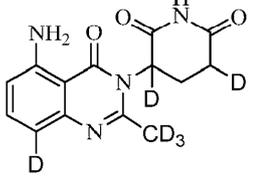
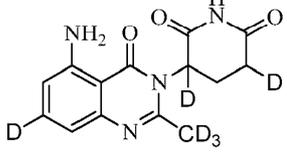
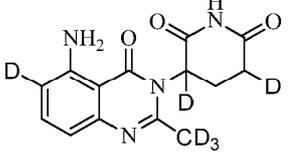
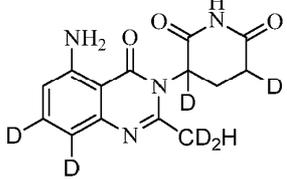
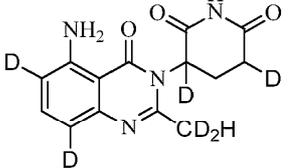
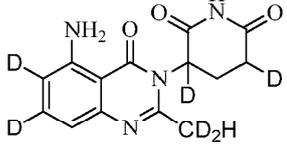
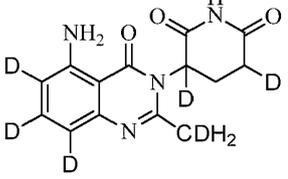
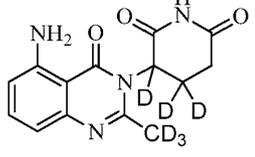
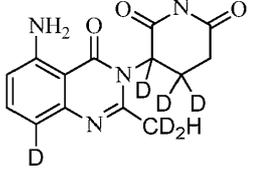
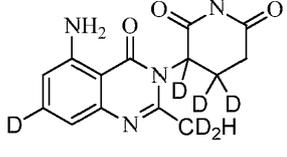
	
	
	
	
	
	

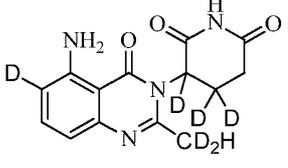
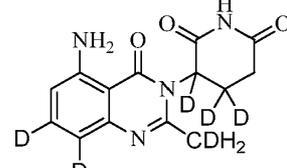
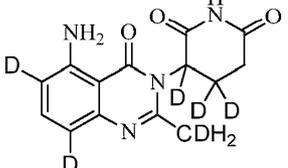
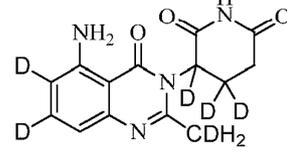
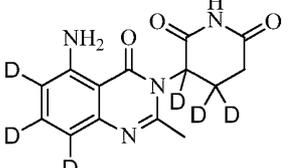
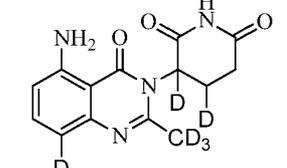
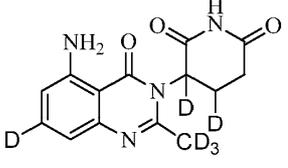
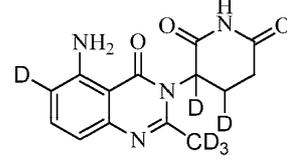
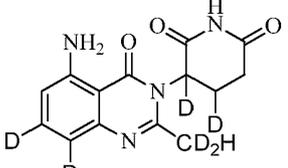
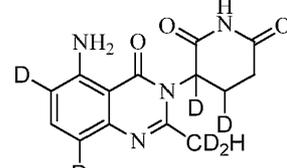
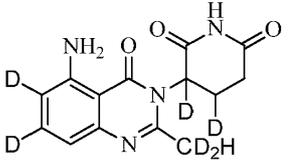
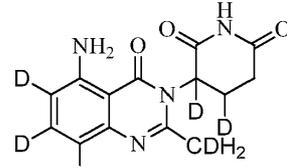
	
	
	
	
	
	

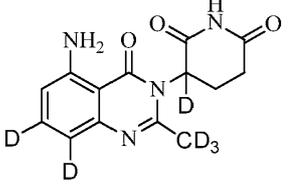
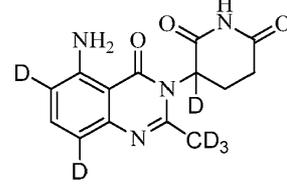
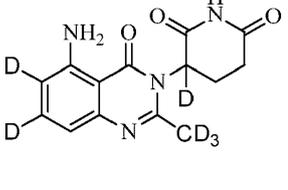
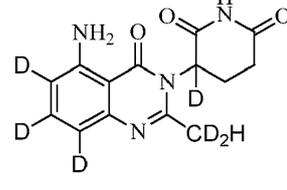
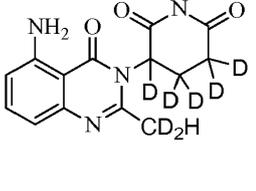
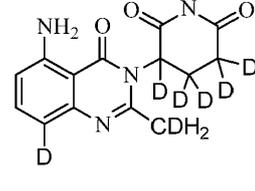
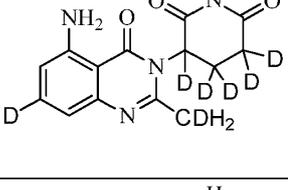
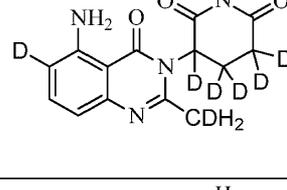
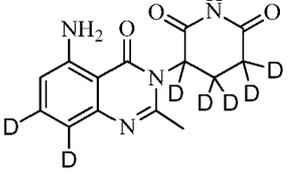
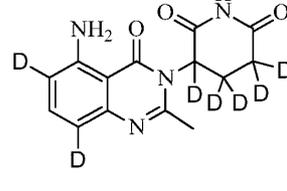
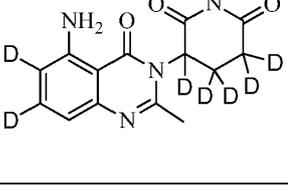
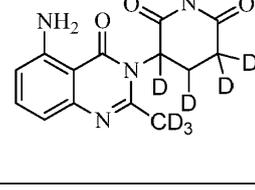
	
	
	
	
	
	

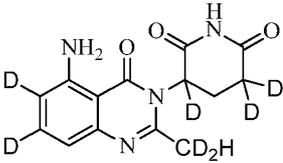
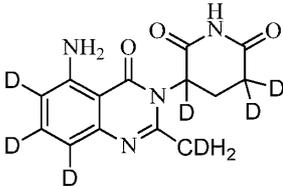
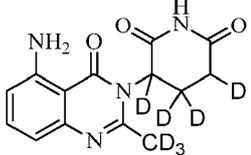
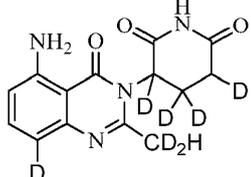
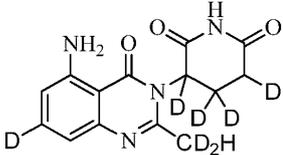
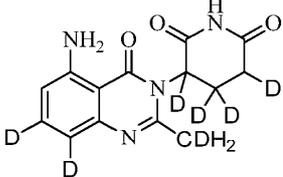
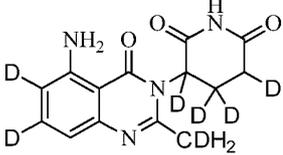
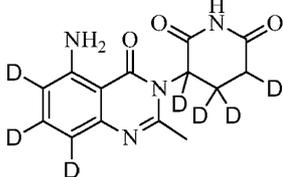
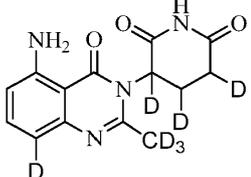
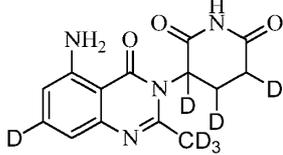
	
	
	
	
	
	

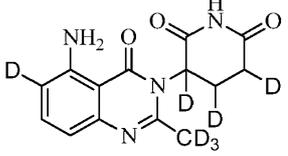
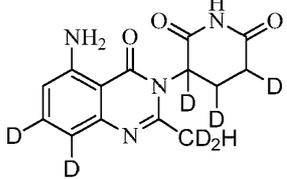
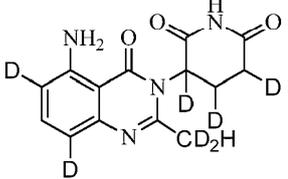
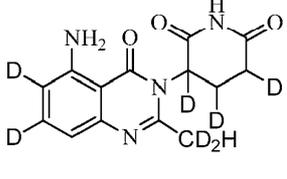
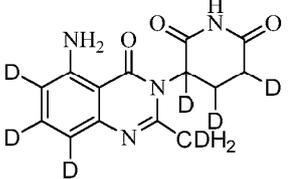
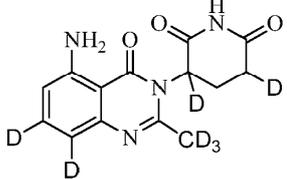
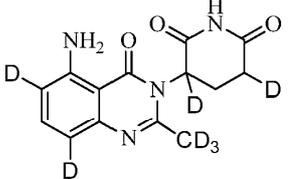
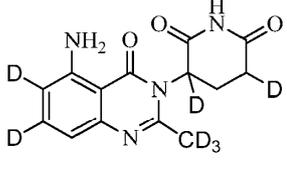
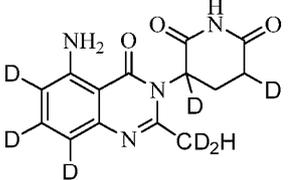
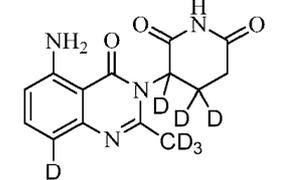
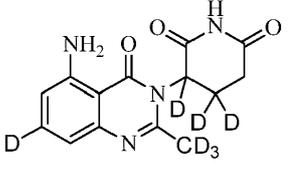
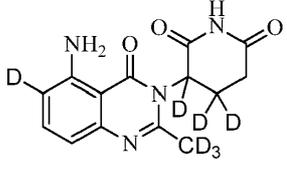
	
	
	
	
	
	

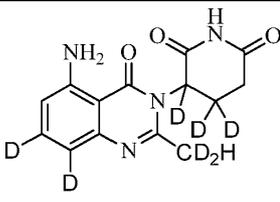
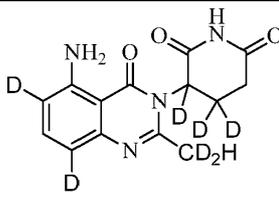
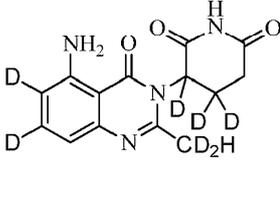
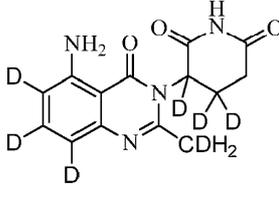
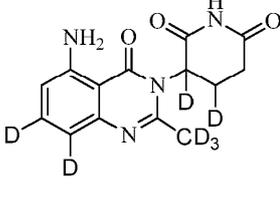
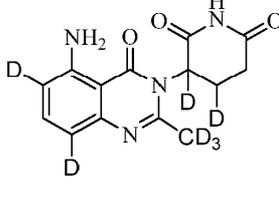
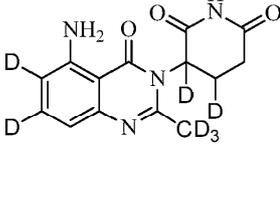
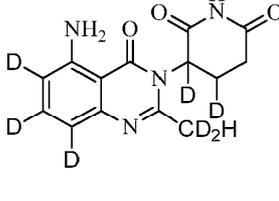
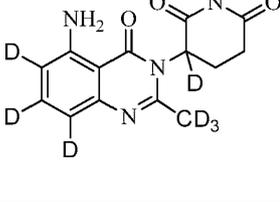
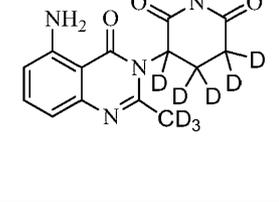
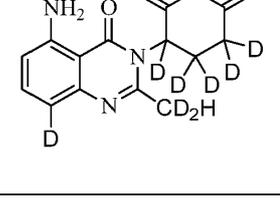
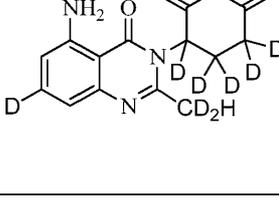
	
	
	
	
	
	

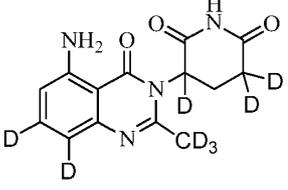
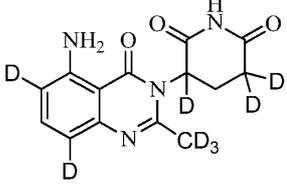
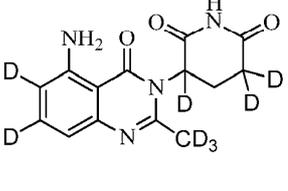
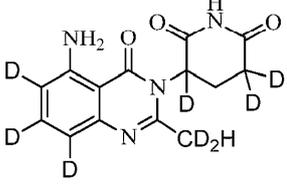
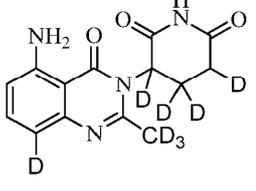
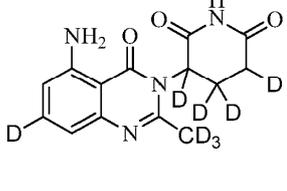
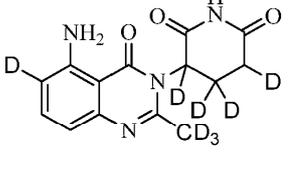
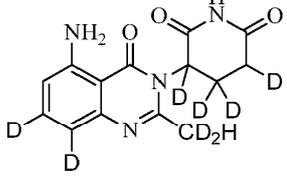
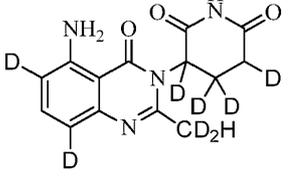
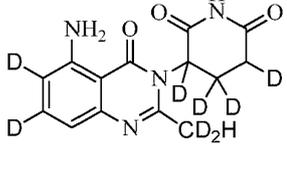
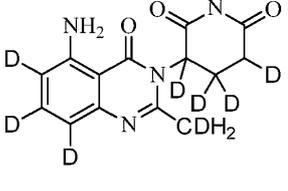
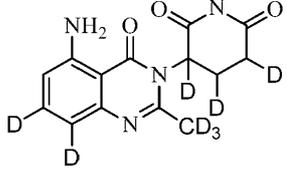
	
	
	
	
	
	

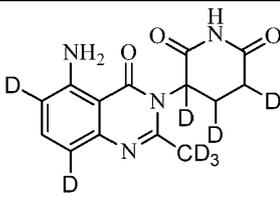
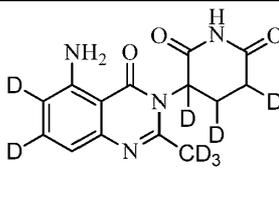
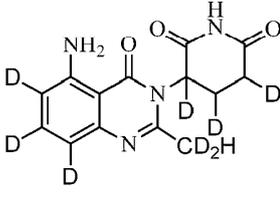
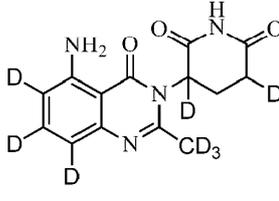
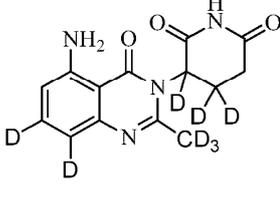
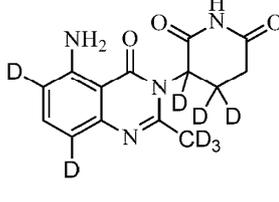
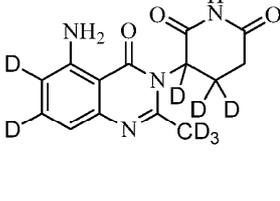
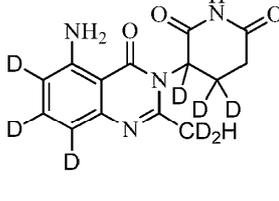
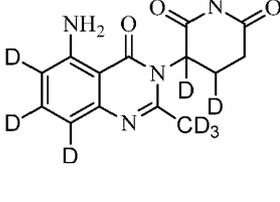
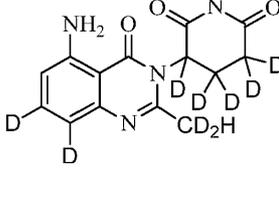
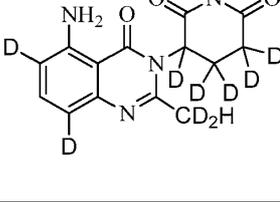
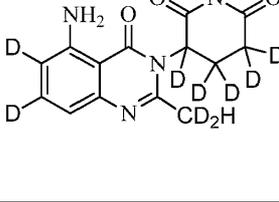
	
	
	
	
	
	

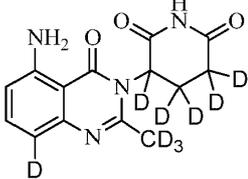
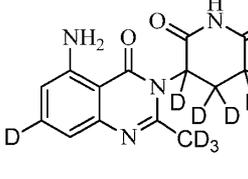
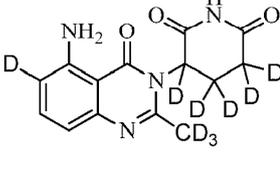
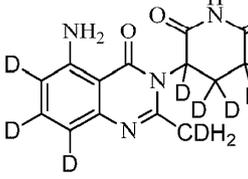
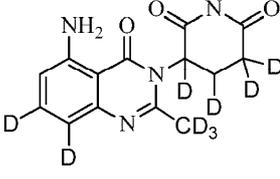
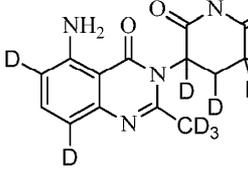
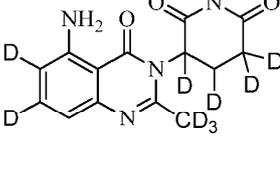
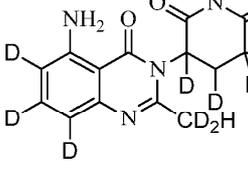
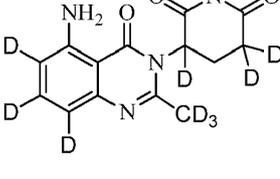
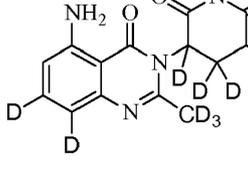
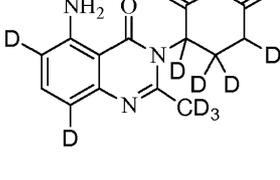
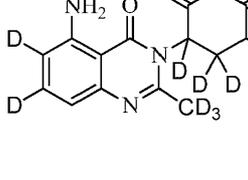
	
	
	
	
	
	

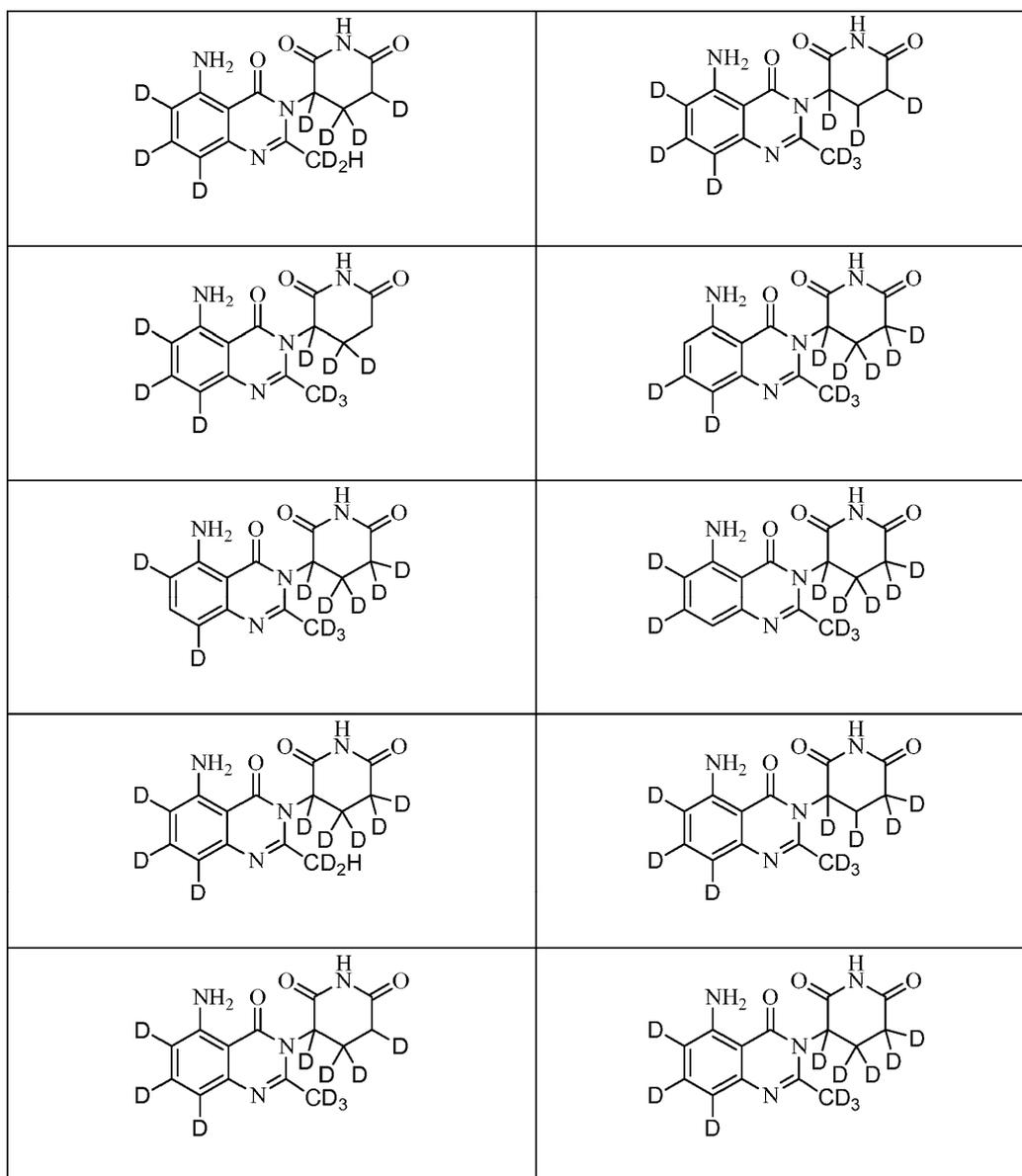
	
	
	
	
	
	

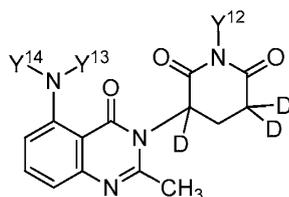
	
	
	
	
	
	



C. Método de preparación

- 5 En la presente memoria se describen métodos para la preparación de isotopólogos de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona, o enantiómeros o mezclas de enantiómeros de los mismos; o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, cocristales o polimorfos de los mismos. Los métodos descritos en la presente memoria son seguros, eficientes, rentables, y/o fácilmente escalables. Los métodos descritos en la presente memoria son adecuados para la producción a gran escala o comercial de isotopólogos de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona, o enantiómeros o mezclas de enantiómeros de los mismos; o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, cocristales o polimorfos de los mismos.
- 10 En la presente memoria se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (I-A):



(I-A)

en donde Y^{12} , Y^{13} e Y^{14} son independientemente H o D, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo, que comprende las etapas de: (a) poner en contacto 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona con una base y una fuente de deuterio intercambiable; (b) realizar un tratamiento final acuoso en la mezcla de reacción de la etapa (a) para formar un compuesto de fórmula (I-A) o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; y (c) opcionalmente obtener enantiómeros usando separación quiral.

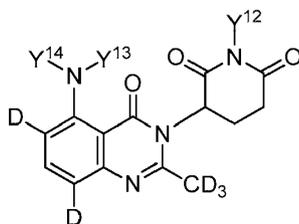
En ciertos ejemplos, la base de la etapa (a) (es decir, poner en contacto 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona con una base y una fuente de deuterio intercambiable) es alcóxido de sodio C₁₋₁₄, alcóxido de potasio C₁₋₁₄, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, carbonato de cesio, hexametildisilazida de litio (LiHMDS), diisopropilamida de litio (LDA), 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametil-guanidina (base de Barton), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo(2,2,2)octano (DABCO), N, N-diisopropiletilamina (DIPEA) o base de Hünig, piridina, 2,6-di-terc-butil-piridina, 2,6-lutidina, tetrametilpiperidina de litio (LiTMP o base de arpón), 7-metil-1,5,7 triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (MTBD), 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (PMP), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP), tributilamina, 2,4,6-tri-terc-butilpiridina, tris(trimetilsilil)amina, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butilimino-tris(dimetilamino)fosforano, o 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina. En un ejemplo particular, la base es terc-butóxido de potasio.

En ciertos ejemplos, la fuente de deuterio intercambiable de la etapa (a) (es decir, poner en contacto 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona con un base y una fuente de deuterio intercambiable) es D₂O, alquilo-OD C₁₋₁₄, alquilo-COOD C₁₋₁₄, arilo-OD, heteroarilo-OD, arilo-SO₃D, cloruro de deuterio, bromuro de deuterio, yoduro de deuterio, ácido sulfúrico-d₂, ácido nítrico-d₁. En un ejemplo particular, la fuente de deuterio es terc-butilo-OD.

En ciertos ejemplos, el tratamiento final acuoso de la etapa (b) (es decir, realizar un tratamiento final acuoso sobre la mezcla de reacción de la etapa (a) para formar un compuesto de fórmula (I-ejemplos A)) se realiza en condiciones ácidas. En ciertos ejemplos, el ácido seleccionado para el tratamiento final acuoso carece de protones ácidos enriquecidos isotópicamente. En ciertos ejemplos, el ácido seleccionado para el tratamiento final tiene uno o más protones ácidos enriquecidos isotópicamente. En un ejemplo particular, el tratamiento final acuoso comprende HCl. En otro ejemplo particular, el tratamiento final acuoso comprende DCl.

En ciertos ejemplos, el método de separación quiral es la cromatografía en columna quiral; en ciertos ejemplos, el método de separación quiral es la resolución quiral.

En otro ejemplo, se describe en la presente memoria un método para preparar compuestos de fórmula (I-B):



(I-B)

en donde Y^{12} , Y^{13} e Y^{14} son independientemente H o D, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo, que comprende las etapas de: (a) poner en contacto 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il) piperidina-2,6-diona o una sal del mismo con una fuente de deuterio intercambiable en un disolvente para formar un compuesto de fórmula (I-B), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; y (b) opcionalmente obtener enantiómeros por separación quiral.

En ciertos ejemplos, la fuente de deuterio intercambiable de la etapa (a) (es decir, poner en contacto 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona o una sal de la misma con una fuente de deuterio intercambiable en un disolvente deuterado para formar un compuesto de fórmula (I-B), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo de la misma, es una descrita previamente en la presente memoria en otro lugar anterior. En un ejemplo particular, la fuente de deuterio intercambiable es D₂O.

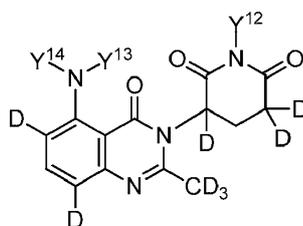
En ciertos ejemplos, el disolvente de la etapa (a) (es decir, poner en contacto 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona o una sal del mismo con una fuente de deuterio intercambiable en un disolvente para formar un compuesto de fórmula (I-B), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo) es un hidrocarburo, hidrocarburo clorado, alcohol, éter, cetona, éster, carbonato, amida, nitrilo, sulfóxido, sulfona, nitrocompuesto, areno, heteroareno,

heterociclo, ácido carboxílico, fosforamida, sulfuro de carbono, agua o análogos isotópicamente enriquecidos de los mismos. En un ejemplo particular, el disolvente en la etapa (a) es DMSO-d₆.

En un ejemplo particular, la sal de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il) piperidina-2,6-diona es la sal de clorhidrato.

- 5 En ciertos ejemplos, el modo de separación quiral es la cromatografía en columna quiral; en ciertos ejemplos, el modo de separación quiral es la resolución quiral.

En otros ejemplos, se describe en la presente memoria un método para preparar un compuesto de fórmula (I-C):



(I-C)

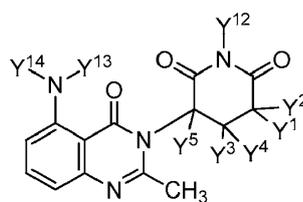
- 10 en donde Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son independientemente H o D, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; que comprende las etapas de: (a) poner en contacto adicionalmente un compuesto de fórmula I-B con una base y una fuente de deuterio intercambiable para formar un compuesto de fórmula I-C o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; y (b) opcionalmente obtener enantiómeros usando separación quiral.

- 15 En ciertos ejemplos, la base es una descrita previamente en la presente memoria en otro lugar anterior.

En ciertos ejemplos, la fuente de deuterio intercambiable es una descrita previamente en la presente memoria en otro lugar anterior.

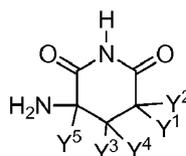
En ciertos ejemplos, el método de separación quiral es la cromatografía en columna quiral; en ciertos ejemplos, el método de separación quiral es la resolución quiral.

- 20 En otros ejemplos, se describe en la presente memoria un método para preparar un compuesto de fórmula (I-D):



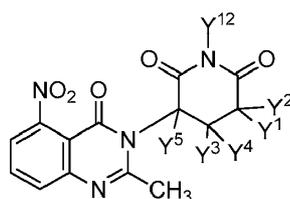
(I-D)

- 25 en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son independientemente H o D o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; que comprende las etapas de: (a) poner en contacto 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona con un isotópologo de glutarimida que tiene la estructura:



(XVI)

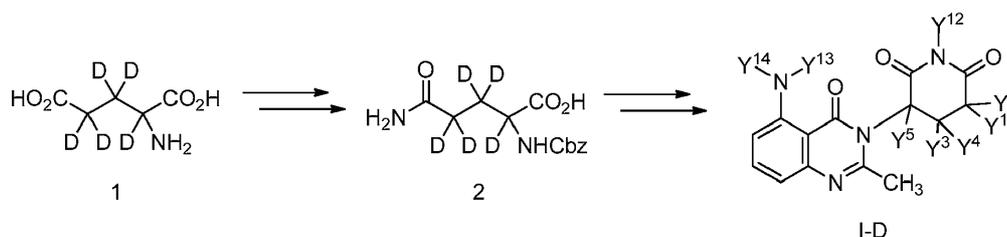
o una sal del mismo, en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ son independientemente H o D, en un disolvente en presencia de un reactivo de acoplamiento para formar el compuesto de fórmula (XVII):



(XVII)

en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ e Y¹² son independientemente H o D; (b) reducir XVII en un disolvente para formar un compuesto de fórmula (I-D) o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; y (c) opcionalmente obtener enantiómeros usando separación quirral.

En algunos ejemplos, uno o más hidrógenos del anillo de glutarimida (es decir Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵) se enriquecen con deuterio a través de síntesis orgánica. En ciertos ejemplos, un ácido glutámico enriquecido en deuterio se convierte en una glutamina enriquecida en deuterio protegida con N-Cbz usando métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Miller et al., Arch. Biochem. Biophys., 35, 176 (1952); Hegedus, B., Helv. Chim. Acta 31, 737 (1948). La glutamina enriquecida en deuterio protegida con N-Cbz se puede convertir posteriormente en un isotópulo de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona que tiene un anillo de glutarimida enriquecida con deuterio. Por ejemplo, en ejemplos particulares, el CO₂HCD₂CD₂CD(NH₂)CO₂H (fórmula 1) disponible comercialmente se convierte en el derivado protegido 2 N-Cbz, que posteriormente se convierte en el compuesto I-D como se muestra en el siguiente esquema.



En ciertos ejemplos, el compuesto XVI o una sal del mismo en la etapa (a) (es decir, poner en contacto 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y el compuesto XVI o una sal del mismo para formar XVII) es el compuesto de base libre XVI. En ciertos ejemplos, el compuesto XVI en la etapa (a) es una sal del compuesto XVI. En ciertos ejemplos, el compuesto XVI o una sal del mismo en la etapa (a) es la sal clorhidrato del compuesto XVI.

En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) (es decir, poner en contacto 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y el compuesto XVI o una sal del mismo para formar el compuesto XVII) es una carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (BOP-C1), O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyAOP), (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (reactivo BOP) N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (HBTU), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-bis(tetrametileno)uronio hexafluorofosfato (HBPYU), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-bis(pentametilen)uronio hexafluorofosfato, PCl₃, PCl₅, o anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico. En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) es N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC o EDCI), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (clorhidrato de EDC), metioduro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (metioduro de EDC), meto-p-toluenosulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida, o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) es PCl₃, PCl₅, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico, POCl₃ o una mezcla de POCl₃ y agua. En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) contiene PCl₃, PCl₅, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico, anhídrido acético, ácido fosfórico, POCl₃ o una mezcla de POCl₃ y agua. En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) es anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico. En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) contiene anhídrido acético. En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) contiene anhídrido acético y ácido fosfórico. En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) es una mezcla de anhídrido acético y ácido fosfórico. En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) contiene POCl₃. En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) contiene POCl₃ y agua. En ciertos ejemplos, el reactivo de acoplamiento en la etapa (a) es una mezcla de POCl₃ y agua. En ciertos ejemplos, la relación molar de POCl₃ frente a agua varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5; de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 4; o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. En ciertos ejemplos, la relación molar de POCl₃ frente a agua es aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2 o aproximadamente 3.

En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) (es decir, poner en contacto 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y el compuesto XVI o una sal del mismo para formar XVII) es un hidrocarburo, hidrocarburo clorado, alcohol,

éter, cetona, éster, carbonato, amida, nitrilo, sulfóxido, sulfona, nitrocompuesto, areno, heteroareno, heterociclo, ácido carboxílico, fosforamida, sulfuro de carbono, agua o una mezcla de los mismos.

En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) (es decir, poner en contacto 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y el compuesto XVI o una sal del mismo para formar XVII) es éter de petróleo, pentano, hexano(s), heptano, octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina, cumeno, diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, trifluorometilbenceno, metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, dietiléter, diisopropiléter, metilt-butiléter (MTBE), difeniléter, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol, acetona, butanona, metil etil cetona (MEK), metil isopropil cetona, metil butil cetona, metil isobutil cetona (MIBK), acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, formamida, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), dimetil sulfóxido (DMSO), sulfolano, nitrometano, nitrobenzeno, N-metil pirrolidona, 2-metil tetrahydrofurano, tetrahydrofurano (THF), dioxano, piridina, ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, hexametilfosforamida, sulfuro de carbono, agua; o una mezcla de los mismos.

En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) (es decir, poner en contacto 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y el compuesto XVI o una sal del mismo para formar XVII) es un nitrilo. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) es un éster de ácido carboxílico. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) es una mezcla de un nitrilo y éster de ácido carboxílico. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) es una amida. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) es una amida cíclica. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) es 1-metil-2-pirrolidona (NMP), acetonitrilo, THF o 2-metil-THF. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) es NMP. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del nitrilo frente al éster del ácido carboxílico varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del nitrilo frente al éster del ácido carboxílico varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del nitrilo frente al éster del ácido carboxílico varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del nitrilo frente al éster del ácido carboxílico varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del nitrilo frente al éster del ácido carboxílico varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del nitrilo frente al éster del ácido carboxílico varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del nitrilo frente al éster del ácido carboxílico varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del nitrilo frente al éster del ácido carboxílico varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En ciertos ejemplos, la relación de volumen entre acetonitrilo y acetato de etilo es de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9 o aproximadamente 2.

En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) (es decir, poner en contacto 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y el compuesto XVI o una sal del mismo para formar XVII) es acetonitrilo. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) es acetato de etilo. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa (a) es una mezcla de acetonitrilo y acetato de etilo. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de acetonitrilo frente a acetato de etilo varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de acetonitrilo frente a acetato de etilo varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de acetonitrilo frente a acetato de etilo varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de acetonitrilo frente a acetato de etilo varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de acetonitrilo frente a acetato de etilo varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de acetonitrilo frente a acetato de etilo varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de acetonitrilo frente a acetato de etilo varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de acetonitrilo frente a acetato de etilo varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 2. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de acetonitrilo frente a acetato de etilo es de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9 o aproximadamente 2.

En ciertos ejemplos, la relación molar del reactivo de acoplamiento frente a 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona en la etapa (a) (es decir, poner en contacto 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y el compuesto XVI o una sal del mismo para formar XVII) varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. En ciertos ejemplos, la relación molar del reactivo de acoplamiento frente a 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. En ciertos ejemplos, la relación molar del reactivo de acoplamiento frente a 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 5. En ciertos ejemplos, la relación molar

del reactivo de acoplamiento frente a 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. En ciertos ejemplos, la relación molar del reactivo de acoplamiento frente a 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona es aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5 o aproximadamente 3.

- 5 En determinados ejemplos, la etapa (a) (es decir., poner en contacto 2-metil-5-nitro-4-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona y el compuesto XVI o una sal del mismo para formar XVII) se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 150 °C, de aproximadamente 25 a aproximadamente 120 °C, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 °C, de aproximadamente 70 a aproximadamente 85 °C, o de aproximadamente 75 a aproximadamente 80 °C. En ciertos ejemplos, la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 75 a aproximadamente 80 °C.

- 15 En ciertos ejemplos, la reducción del grupo nitro del compuesto XVII en un disolvente para formar un compuesto de fórmula I-D en la etapa es a través de una hidrogenación de transferencia. En ciertos ejemplos, la reducción en la etapa (b) esa través dehidrogenación catalítica. En ciertos ejemplos, la reducción en la etapa (b) esa través dehidrogenación catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno. En ciertos ejemplos, la reducción en la etapa (b) esa través dehidrogenación catalítica en presencia de gas hidrógeno (H₂). En ciertos ejemplos, la reducción en la etapa (b) se realiza a través dehidrogenación catalítica en presencia de gas hidrógeno y un catalizador de paladio. En ciertos ejemplos, la reducción en la etapa (b) se realiza a través de hidrogenación catalítica de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de EE. UU. N.º 7,635,700.

- 20 En un ejemplo, la hidrogenación de transferencia se realiza en presencia de un donante de hidrógeno. En otro ejemplo, la hidrogenación de transferencia se realiza en presencia de un catalizador. En otro ejemplo más, la hidrogenación de transferencia se realiza en presencia de un donante de hidrógeno y un catalizador.

- 25 En determinados ejemplos, el donante de hidrógeno es (i) un alcohol C₁₋₁₄, ácido carboxílico C₁₋₁₄, sal de ácido carboxílico C₁₋₁₄, éster de ácido carboxílico C₁₋₁₄, alqueno C₂₋₁₄, cicloalqueno C₃₋₁₄, areno C₆₋₁₄, heteroareno o heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q; o (ii) diaceno (también conocido como diimina o diimida), hidrazina, hidroxilamina o NaH₂PO₂.

- 30 En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es un alcohol C₁₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es un alcohol C₁₋₁₄ primario o secundario, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es un alcohol primario C₁₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es un alcohol secundario C₁₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más ejemplos sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, ciclopentanol, ciclohexanol, alcohol bencílico, un mentol o una mezcla de los mismos.

- 35 En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno tiene uno o más hidrógenos enriquecidos isotópicamente. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es un ácido carboxílico C₁₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es un ácido 2-hidroxi-C₁₋₁₄carboxílico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es ácido fórmico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido mandélico o una mezcla de los mismos. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es ácido fórmico. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es ácido fórmico-d₂.

- 40 En ciertos ejemplos, el disolvente en la hidrogenación de transferencia es ácido fórmico. En ciertos ejemplos, el disolvente en la hidrogenación de transferencia es agua. En ciertos ejemplos, el ácido fórmico se enriquece isotópicamente. En ciertos ejemplos, el agua se enriquece isotópicamente. En ciertos ejemplos, tanto el ácido fórmico como el agua están enriquecidos isotópicamente. En ciertos ejemplos, el ácido fórmico es HCOOH. En ciertos ejemplos, el ácido fórmico es DCOOD (ácido fórmico-d₂). En ciertos ejemplos, el ácido fórmico es DCOOH. En ciertos ejemplos, el ácido fórmico es HCOOD. En ciertos ejemplos, el ácido fórmico es una combinación de dos o más de HCOOH, DCOOD, DCOOH y HCOOD.

- 45 En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de ácido carboxílico C₁₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina aromática. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es piridina. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina no aromática. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina primaria, secundaria o terciaria. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina primaria. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina secundaria. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una amina terciaria. En determinados ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una tri (alquil C₁₋₆)amina. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amina de ácido carboxílico, en donde la amina es una trimetilamina, trietilamina,

di(isopropil)etilamina, piridina o una mezcla de las mismas. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es una sal de amonio de ácido carboxílico C₁₋₁₄. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es formiato de amonio o formiato de potasio.

En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es un éster de ácido carboxílico C₁₋₁₄.

- 5 En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es alqueno C₂₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es un terpeno.

En determinados ejemplos, el donante de hidrógeno es cicloalqueno C₃₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En determinados ejemplos, el donante de hidrógeno es ciclohexadieno, ciclohexeno, 1-metilciclohexeno, o una mezcla de los mismos.

- 10 En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es areno C₆₋₁₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es tetralina.

En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es un heteroareno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q.

- 15 En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es un heterociclo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q. En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es dihidrofurano.

En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es diazeno, hidrazina, hidroxilamina o NaH₂PO₂.

- 20 En ciertos ejemplos, el donante de hidrógeno es metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, ciclopentanol, ciclohexanol, alcohol bencílico, un mentol, ácido fórmico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido mandélico, formiato de amonio, formiato de potasio, ciclohexadieno, ciclohexeno, 1-metilciclohexeno, tetralina, dihidrofurano, un terpeno, diazeno, hidrazina, hidroxilamina o NaH₂PO₂, o una mezcla de los mismos. En determinados ejemplos, el donante de hidrógeno es ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de potasio, ciclohexeno, 1-metilciclohexeno, NaH₂PO₂, o una mezcla de los mismos.

- 25 En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de hidrogenación. En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de hidrogenación heterogéneo. En ciertos ejemplos, el catalizador es níquel Raney, paladio, negro de paladio, paladio sobre carbono (Pd/C), óxido de paladio, catalizador Lindlar, hidróxido de paladio sobre carbono (también conocido como catalizador de Pearlman), platino, negro de platino, platino sobre carbono (Pt/C), o dióxido de platino (también conocido como catalizador de Adam). En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de hidrogenación homogéneo. En ciertos ejemplos, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de iridio. En ciertos ejemplos, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de paladio. En ciertos ejemplos, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de platino. En ciertos ejemplos, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de rodio. En ciertos ejemplos, el catalizador homogéneo es cloro-tris(trifenilfosfina)rodio(I) (también conocido como catalizador de Wilkinson). En ciertos ejemplos, el catalizador homogéneo es un catalizador a base de iridio. En ciertos ejemplos, el catalizador homogéneo es el catalizador de Crabtree.

- 35 En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de metales preciosos. En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de iridio, paladio, platino, rodio o rutenio. En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de iridio. En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de paladio. En ciertos ejemplos, el catalizador es paladio, paladio negro, paladio sobre carbono (Pd/C), óxido de paladio, catalizador Lindlar o hidróxido de paladio sobre carbono (también conocido como catalizador de Pearlman). En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de paladio. En ciertos ejemplos, el catalizador es paladio. En ciertos ejemplos, el catalizador es negro de paladio. En ciertos ejemplos, el catalizador es paladio sobre carbono (Pd/C). En ciertos ejemplos, el catalizador es óxido de paladio. En ciertos ejemplos, el catalizador es catalizador Lindlar. En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de paladio. En ciertos ejemplos, el catalizador es platino, platino negro, platino sobre carbono (Pt/C), o dióxido de platino. En ciertos ejemplos, el catalizador es platino. En ciertos ejemplos, el catalizador es negro de platino. En ciertos ejemplos, el catalizador es platino sobre carbono (Pt/C). En ciertos ejemplos, el catalizador es dióxido de platino. En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de rodio. En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de rutenio.

En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de metales no preciosos. En ciertos ejemplos, el catalizador es un catalizador de níquel. En ciertos ejemplos, el catalizador es níquel Raney.

- 50 En ciertos ejemplos, el disolvente en la hidrogenación de transferencia es un hidrocarburo, hidrocarburo clorado, alcohol, éter, cetona, éster, carbonato, amida, nitrilo, sulfóxido, sulfona, nitrocompuesto, heteroareno, heterociclo, ácido carboxílico, fosforamida, sulfuro de carbono, agua, o una mezcla de los mismos.

- 55 En ciertos ejemplos, el disolvente en la hidrogenación de transferencia es éter de petróleo, pentano, hexano(s), heptano, octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina, cumeno, diclorometano (DCM), 1, 2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, trifluorometilbenceno, metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, dietiléter, diisopropiléter,

metil-t-butiléter (MTBE), difeniléter, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol, acetona, butanona, metil etil cetona (MEK), metil isopropil cetona, metil butil cetona, metil isobutil cetona (MIBK), acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, etileno e carbonato, propilencarbonato, formamida, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), dimetil sulfóxido (DMSO), sulfolano, nitrometano, nitrobenzeno, N-metil pirrolindona, 2-metil tetrahidrofurano, tetrahidrofurano (THF), dioxano, piridina, ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, hexametilfosforamida, sulfuro de carbono, agua; o una mezcla de los mismos.

En ciertos ejemplos, el disolvente en la hidrogenación de transferencia es un ácido carboxílico. En ciertos ejemplos, el disolvente en la hidrogenación de transferencia es una mezcla de un ácido carboxílico y agua. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5. En ciertos ejemplos, el volumen la relación del ácido carboxílico frente al agua varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2. En ciertos ejemplos, la relación de volumen del ácido carboxílico frente al agua varía de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua es de aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4 o aproximadamente 1,5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua es de aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1, aproximadamente 1,1 o aproximadamente 1,2. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua es de aproximadamente 0,8. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua es de aproximadamente 0,9. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua es de aproximadamente 1. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua es de aproximadamente 1,1. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido carboxílico frente al agua es de aproximadamente 1,2.

En ciertos ejemplos, el disolvente en la hidrogenación de transferencia es una mezcla de ácido fórmico y agua. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen del ácido fórmico frente al agua varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua varía de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua es de aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4 o aproximadamente 1,5. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua es de aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1, aproximadamente 1,1 o aproximadamente 1,2. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua es de aproximadamente 0,8. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua es de aproximadamente 0,9. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua es de aproximadamente 1. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua es de aproximadamente 1,1. En ciertos ejemplos, la relación en volumen de ácido fórmico frente al agua es de aproximadamente 1,2.

En ciertos ejemplos, la relación molar de ácido fórmico frente al compuesto XVII varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 100, de aproximadamente 2 a aproximadamente 50, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 25. En ciertos ejemplos, la relación molar de ácido fórmico frente al compuesto XVII varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 100. En ciertos ejemplos, la relación molar de ácido fórmico frente a XVII varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 50. En ciertos ejemplos, la relación molar de ácido fórmico frente al compuesto XVII varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 50. En ciertos ejemplos, la relación molar de ácido fórmico frente a 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 25. En ciertos ejemplos, la relación molar de ácido fórmico frente a 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il) piperidina-2,6-diona varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 25. En ciertos ejemplos, la relación molar de ácido fórmico frente a 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 25. En ciertos ejemplos, la relación molar de ácido fórmico frente a 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona es de aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24 o aproximadamente 25.

En ciertos ejemplos, la hidrogenación de transferencia se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 °C, de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 °C, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 °C.

- 5 En ciertos ejemplos, cuando el donante de hidrógeno es ácido fórmico, la hidrogenación de transferencia comprende además la etapa de hidrolizar el isotópologo de N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)formamida para formar la amina libre. En ciertos ejemplos, la etapa de hidrólisis se realiza en presencia de un catalizador de desformilación. En ciertos ejemplos, el catalizador de desformilación es un ácido. En ciertos ejemplos, el catalizador de desformilación es un ácido orgánico. En ciertos ejemplos, el catalizador de desformilación es un ácido inorgánico. En ciertos ejemplos, el catalizador de desformilación es clorhidrato.

En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación es un hidrocarburo, hidrocarburo clorado, alcohol, éter, cetona, éster, carbonato, amida, nitrilo, sulfóxido, sulfona, nitrocompuesto, heteroareno, heterociclo, ácido carboxílico, fosforamida, sulfuro de carbono, agua, o una mezcla de los mismos.

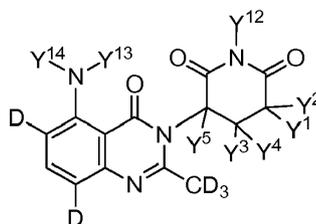
- 15 En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación es éter de petróleo, pentano, hexano(s), heptano, octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina, cumeno, diclorometano (DCM), 1, 2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno, trifluorometilbenceno, metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butano, 2-butanol t-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, etilenglicol, dietiléter, diisopropiléter, metil-t-butiléter (MTBE), difeniléter, 1,2-dimetoxietano, bi (2-metoxietil) éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, anisol, acetona, butanona, metil etil cetona (MEK), metil isopropil cetona, metil butil cetona, metil isobutil cetona (MIBK), acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, formamida, N,N-dimetilformamida (DMF), N, N-dimetilacetamida, acetonitrilo (ACN), dimetil sulfóxido (DMSO), sulfolano, nitrometano, nitrobenzeno, N-metil pirrolindona, 2-metil tetrahydrofurano, tetrahydrofurano (THF), dioxano, piridina, ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, hexametilfosforamida, sulfuro de carbono, agua; o una mezcla de los mismos.

- 25 En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación comprende un alcohol C₁₋₆. Sin estar limitado por ninguna teoría, el alcohol actúa como un reactivo en la etapa de desformilación. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación comprende etanol. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación comprende un alcohol C₁₋₆ y agua. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación comprende etanol y agua. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación comprende ácido fórmico, un alcohol C₁₋₆ y agua. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación comprende ácido fórmico, etanol y agua. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación comprende ácido fórmico, un alcohol C₁₋₆ y agua. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación es una mezcla de ácido fórmico, un alcohol C₁₋₆ y agua. En ciertos ejemplos, el disolvente en la etapa de desformilación es una mezcla de ácido fórmico, etanol y agua.

- 35 En ciertos ejemplos, la etapa de desformilación se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 120 °C, de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 °C, de aproximadamente 65 a aproximadamente 85° C.

- 40 En ciertos ejemplos, la reducción del compuesto XVII al compuesto I-D se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 °C, de aproximadamente 5 a aproximadamente 85 °C, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 °C, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 85 °C.

En ciertos ejemplos, se describe en la presente memoria un método para preparar un compuesto de fórmula (I-E):



(I-E)

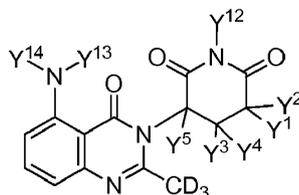
- 45 en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son independientemente H o D, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; que comprende las etapas de: (a) poner en contacto adicionalmente el compuesto I-D con un ácido y una fuente de deuterio intercambiable en un disolvente para dar un compuesto de fórmula (I-E); y (b) opcionalmente obtener enantiómeros usando separación quiral.

En determinados ejemplos, el ácido es alquilo-COOD C₁₋₁₄, arilo-OD, heteroarilo-OD, alquilo-SO₃D C₁₋₁₅ y arilo-SO₃D.

En ciertos ejemplos, el bromuro de deuterio ácido, yoduro de deuterio, ácido sulfúrico-d₂, di-ácido nítrico o di-ácido trifluorometanosulfónico. En un ejemplo particular, el ácido es cloruro de deuterio.

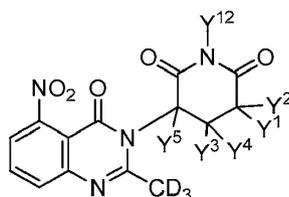
En ciertos ejemplos, el disolvente es uno descrito en la presente memoria en otro lugar anterior. En un ejemplo particular, el disolvente es DMSO-d₆.

- 5 En otros ejemplos, se describe en la presente memoria un método para preparar un compuesto de fórmula (I-F):



(I-F)

- 10 en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son independientemente H o D, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; que comprende las etapas de: (a) poner en contacto 2-(metil-d₃)-5-nitro-4 H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona con una glutarimida de fórmula XVI o una sal de la misma en un disolvente en presencia de un agente de acoplamiento para formar un compuesto de fórmula (XVIII):

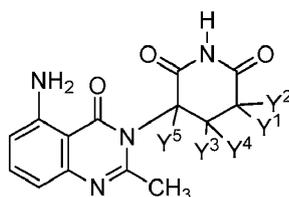


(XVIII)

- 15 en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ e Y¹² son independientemente H o D; (b) reducir el compuesto (XVIII) en presencia de ácido fórmico-d₂ a través de hidrogenación de transferencia en un disolvente para formar un compuesto de fórmula (I-F), en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son independientemente H o D, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; y (c) opcionalmente obtener enantiómeros usando separación quiral.

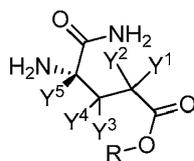
En ciertos ejemplos, 2-(metil-d₃)-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona deuterada se prepara poniendo en contacto el ácido 2-amino-6-nitrobenzoico con anhídrido acético-d₆.

- 20 En otros ejemplos, se describe en la presente memoria un método para preparar un compuesto de fórmula (I-G):



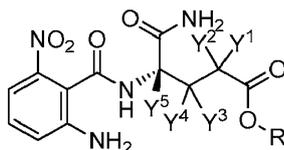
(I-G)

- 25 en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ son independientemente H o D, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; que comprende las etapas de: (a) poner en contacto ácido 2-amino-6-nitrobenzoico o una sal del mismo con un equivalente de carbonilo en un disolvente para formar 5-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona; (b) poner en contacto 5-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona con el compuesto XIX:



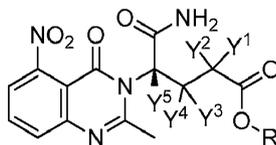
(XIX)

en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ son independientemente H o D, y R es un grupo alquilo, arilo o arilalquilo como se describió anteriormente en la presente memoria, en presencia de una base en un disolvente para formar el compuesto (XX):



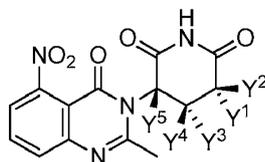
(XX)

- 5 en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ son independientemente H o D; (c) poner en contacto XX con un reactivo de acetilación en presencia de un ácido para formar el compuesto XXI:



(XXI)

en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ son independientemente H o D; (d) poner en contacto el compuesto XXI con una base en un disolvente seguido de un tratamiento para formar el compuesto XXII:



(XXII)

- 10 en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ son independientemente H o D; (e) reducir XXII en presencia de ácido fórmico-d₂ por transferencia de hidrogenación en un disolvente para formar un compuesto de fórmula (I-G) o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, cocrystal o polimorfo del mismo; y (f) opcionalmente obtener enantiómeros usando separación quiral.

- 15 En cierto ejemplo, la base en la etapa (b) (es decir, en contacto con 5-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona con el compuesto XIX, en donde Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Y⁵ son independientemente H o D, en presencia de una base en un disolvente para formar el compuesto (XX)) es bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 2,6-lutidina o 2,6-di-terc-butilpiridina.

- 20 En ciertos ejemplos, el equivalente de carbonilo es fosgeno, difosgeno, carbonil diimidazol o carbonil diimidazoldisuccinimidil carbonato. En un ejemplo particular, el equivalente de carbonilo es trifosgeno.

- En cierto ejemplo, el agente acetilante es anhídrido acético, ácido acético, cloruro de acetilo o acetil bormida. En cierto ejemplo, el agente acetilante es un ortoéster. En un ejemplo particular, el ortoéster es ortoacetato de trietilo. En un ejemplo particular, el ortoéster es trietilortacetato y el ácido es monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (hidrato de PTSA).

- 25 En ciertos ejemplos, la base en la etapa (d) (es decir, poner en contacto el compuesto XXI con una base en un disolvente seguido de un tratamiento para formar el compuesto XXII) es alcóxido de potasio C₁₋₁₄. En ciertos ejemplos, la base es alcóxido de sodio C₁₋₁₄. En ciertos ejemplos, la base es hidruro de sodio. En ciertos ejemplos, la base es el hidruro de potasio. En ciertos ejemplos, la base es el hidruro de calcio. En ciertos ejemplos, la base es hexametildisilazida de litio (LiHMDS). En ciertos ejemplos, la base es diisopropilamida de litio (LDA). En ciertos ejemplos, la base es tetrametilpiperidina de litio (LiTMP o base de arpón). En ciertos ejemplos, la base es n-butil litio.

- En ciertos ejemplos, la base es sec-butil litio. En ciertos ejemplos, la base es terc-butil litio. En ciertos ejemplos, la base es bis(trimetilsilil)amida de potasio. En ciertos ejemplos, la base es terc-butóxido de sodio. En ciertos ejemplos, la base es una base de fosfazeno. En algunos ejemplos, la base es terc-butilimino-tris(dimetilamino)fosforano. En ciertos ejemplos, la base es 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina. En un ejemplo particular, la base es terc-butóxido de potasio.
- En cierto ejemplo, la hidrogenación de transferencia se realiza como se describe en la presente memoria en otra parte.
- D. Compuestos para uso en métodos de tratamiento
- En ciertas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un compuesto de tratamiento de la presente invención para uso en un método de tratamiento, prevención, y/o manejo de una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria según la presente invención. en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.
- En ciertas realizaciones, la enfermedad es lupus, esclerodermia, síndrome de Sjogren, vasculitis inducida por ANCA, síndrome antifosfolípido y miastenia grave.
- En ciertas realizaciones, la enfermedad es lupus o esclerodermia.
- En ciertas realizaciones, el método es tratar, prevenir, y/o controlar la esclerodermia o un síntoma de la misma, que comprende administrar a un sujeto que tiene esclerodermia una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el método es tratar, prevenir, y/o controlar la esclerodermia o un síntoma de la misma, que comprende administrar a un sujeto que tiene esclerodermia o que corre el riesgo de tener esclerodermia una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.
- En ciertas realizaciones, la esclerodermia es esclerodermia localizada, sistémica, limitada o difusa.
- En ciertas realizaciones, la esclerodermia sistémica comprende el síndrome de CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, disfunción esofágica o dismotilidad, esclerodactilia, telangiectasia). La esclerodermia también se conoce como esclerosis sistémica o esclerosis sistémica progresiva.
- En ciertas realizaciones, la enfermedad es la enfermedad de Raynaud. En ciertas realizaciones, la esclerosis sistémica comprende enfermedad pulmonar por esclerodermia, crisis renal por esclerodermia, manifestaciones cardíacas, debilidad muscular (incluyendo la fatiga o CREST limitado), dismotilidad y espasmo gastrointestinal y anomalías en el sistema nervioso central, periférico y autónomo (incluyendo el síndrome del túnel carpiano acompañado de neuralgia trigeminal). También incluye la discapacidad general, incluyendo la depresión, y el impacto en la calidad de vida.
- En ciertas realizaciones, la esclerodermia limitada se limita a las manos, la cara, el cuello o combinaciones de los mismos.
- En ciertas realizaciones, la esclerodermia difusa comprende el estiramiento de la piel y también se produce por encima de las muñecas (o codos). En ciertas realizaciones, la esclerosis sistémica difusa es esclerodermia sinusoidal, que comprende fibrosis de órganos internos, pero sin estiramiento de la piel; o esclerosis sistémica progresiva familiar.
- En una realización, la esclerodermia no está asociada con el desgaste, por ejemplo desgaste relacionado con la enfermedad.
- En una realización, el método es para la reducción, inhibición o prevención de uno o más de los siguientes síntomas de esclerodermia: (i) endurecimiento, espesamiento y estiramiento gradual de la piel (por ejemplo, en extremidades, como las manos, la cara y los pies); (ii) decoloración de la piel; (iii) entumecimiento de las extremidades; (iv) piel brillante; (v) pequeños bultos blancos debajo de la superficie de la piel que erupcionan en un líquido blanco calcáreo; (vi) disfunción esofágica de Raynaud (dolor, entumecimiento y/o cambios de color en las manos causados por el espasmo de los vasos sanguíneos al exponerse al frío o al estrés emocional); (vii) telangiectasia (manchas rojas en, por ejemplo, manos, palmas, antebrazos, cara y labios); (viii) dolor y/o rigidez de las articulaciones; (ix) hinchazón de las manos y pies; (x) picazón de la piel; (xi) rigidez y curvatura de los dedos; (xii) úlceras (llagas) en el exterior de ciertas articulaciones, como nudillos y codos; (xiii) problemas digestivos, como acidez estomacal, dificultad para tragar, diarrea, intestino irritable y estreñimiento; (xiv) fatiga y debilidad; (xv) dificultad para respirar; (xvi) artritis; (xvii) pérdida de cabello; (xviii) problemas de órganos internos; (xix) úlceras digitales; o (xx) autoamputación digital, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria un paciente que necesite el mismo.
- Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que los compuestos de tratamiento proporcionados en la presente memoria mejoran la respuesta inmune Th1 y suprimen la respuesta inmune Th2, lo que puede provocar efectos antifibróticos en la piel
- En ciertas realizaciones, el método es para mejorar o reducir el espesor de la piel de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento

proporcionado en la presente memoria. En una realización, el espesor de la piel se reduce en aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90% o más.

5 En ciertas realizaciones, el método es para lograr uno o más puntos finales clínicos en el tratamiento de un sujeto con esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

10 En ciertas realizaciones, el método es para aumentar la supervivencia global, la tasa de respuesta objetiva, el tiempo hasta la progresión, la supervivencia sin progresión y/o fracaso del tiempo hasta el tratamiento de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, el método es para disminuir la mortalidad, la mortalidad respiratoria y/u hospitalización respiratoria de un sujeto que tiene esclerodermia que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

15 En ciertas realizaciones, el método es para mejorar la puntuación de la piel de Rodnan modificada de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria. En una realización, la mejora en la puntuación de la piel de Rodnan modificada es de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15 o aproximadamente 20 puntos o más.

20 En ciertas realizaciones, el método es para mejorar o reducir el espesor de la piel de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria. Por ejemplo, el espesor de la piel se reduce en aproximadamente 20%, aproximadamente un 25%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 40%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 80%, aproximadamente un 90% o más.

25 En ciertas realizaciones, el método es para mejorar o reducir el endurecimiento de la piel de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, el método es para mejorar el índice de calidad de vida dermatológica de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

30 En ciertas realizaciones, el método es para mejorar la función pulmonar de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

35 En ciertas realizaciones, el método es para mejorar la capacidad de difusión de monóxido de carbono de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria. Por ejemplo, la capacidad de difusión de monóxido de carbono de un paciente se mejora mediante una mejora en la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DLco) de aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40% aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70% aproximadamente 80%, aproximadamente 90% o más.

40 En ciertas realizaciones, el método es para mejorar el índice de disnea de Mahler de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria. En una realización, la mejora en el índice de disnea de Mahler es de aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9 o aproximadamente 10 puntos o más.

45 En ciertas realizaciones, el método es para mejorar la puntuación del Cuestionario Respiratorio de Saint George de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria. En una realización, la mejora en la puntuación del cuestionario respiratorio de Saint George es aproximadamente 4, aproximadamente 8, aproximadamente 12, aproximadamente 16, aproximadamente 20, aproximadamente 24, aproximadamente 28, aproximadamente 32, aproximadamente 36, aproximadamente 40, aproximadamente 44, aproximadamente 48, aproximadamente 52 puntos o más.

50 En ciertas realizaciones, el método es para mejorar la puntuación del tracto gastrointestinal del consorcio del ensayo clínico de esclerodermia de UCLA de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

55 En ciertas realizaciones, el método es para tratar o prevenir la úlcera digital de un sujeto que tiene esclerodermia, que

comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

5 En ciertas realizaciones, el método es para mejorar la dilatación mediada por flujo de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

10 En ciertas realizaciones, el método es para mejorar o aumentar la distancia de recorrido de seis minutos de un sujeto que tiene esclerodermia, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria. Por ejemplo, la mejora en la distancia de recorrido de seis minutos es de aproximadamente 200 metros, aproximadamente 250 metros, aproximadamente 300 metros, aproximadamente 350 metros, aproximadamente 400 metros o más.

En ciertas realizaciones, el método es para tratar, prevenir y/o controlar el lupus eritematoso o un síntoma del mismo, que comprende administrar a un paciente con lupus eritematoso, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

15 En ciertas realizaciones, el método es para prevenir el lupus eritematoso o un síntoma del mismo, que comprende administrar a un sujeto en riesgo de tener lupus eritematoso una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo (LEC) o lupus inducido por fármacos.

20 La frase "lupus eritematoso sistémico" se usa indistintamente en esta invención con LES y lupus y se refiere a todas las manifestaciones de la enfermedad como se conoce en la técnica (incluyendo remisiones y brotes). En el LES, la hiperactividad anormal de los linfocitos B y la producción masiva anormal de autoanticuerpos gamma (IgG) de inmunoglobulina desempeñan un papel clave. Este proceso patológico trae como resultado la captura y la destrucción de células recubiertas con Ig, la fijación y la escisión de las proteínas del complemento y la liberación de quimiotaxinas, péptidos vasoactivos y enzimas destructivas en los tejidos (Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, editores. En: Harrison's Principles of Internal Medicine (16ª edición); New York (US): McGraw-Hill; 2005. págs,1960-1967).

25

30 Los síntomas del LES varían de persona a persona y pueden aparecer y desaparecer. En la mayoría de los pacientes, los síntomas incluyen dolor e hinchazón de las articulaciones. Las articulaciones frecuentemente afectadas son los dedos, las manos, las muñecas y las rodillas. Algunos pacientes desarrollan artritis. Otros síntomas comunes incluyen: dolor en el pecho al respirar profundamente, fatiga, fiebre sin otra causa, molestia generalizada, malestar o sensación de malestar (indisposición), pérdida de cabello, llagas en la boca, ganglios linfáticos inflamados, sensibilidad a la luz solar, erupción cutánea -una erupción "mariposa" sobre las mejillas y el puente de la nariz afecta a aproximadamente la mitad de las personas con LES; en algunos pacientes, la erupción empeora con la luz solar y la erupción también puede estar muy extendida.

35 Otros síntomas dependen de la parte del cuerpo afectada y pueden incluir los siguientes:

Cerebro y sistema nervioso: dolores de cabeza, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, problemas de visión, cambios de personalidad,

Tracto digestivo: dolor abdominal, náuseas y vómitos,

Corazón: ritmos cardíacos anormales (arritmias),

40 Pulmón: tos con sangre y dificultad para respirar, y

Piel: color de piel con parches, dedos que cambian de color cuando hace frío (fenómeno de Raynaud).

Algunos pacientes solo tienen síntomas en la piel. Esto se llama lupus discoide.

45 En una realización, la enfermedad es LES moderado, grave o muy grave. El término "LES grave", como se usa en la presente memoria, se refiere a una condición de LES en la que el paciente tiene uno o más síntomas graves o potencialmente mortales (por ejemplo anemia hemolítica, compromiso extenso de corazón o pulmón, enfermedad renal o compromiso del sistema nervioso central).

En ciertas realizaciones, el método es para lograr uno o más puntos finales clínicos en el tratamiento de un sujeto con LES, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

50 En ciertas realizaciones, el método es para la supervivencia general, la tasa de respuesta objetiva, el tiempo hasta la progresión, la supervivencia sin progresión y/o fracaso del tiempo hasta el tratamiento de un sujeto que tiene LES, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento

proporcionado en la presente memoria.

5 En cierta realización, ciertos compuestos de tratamiento proporcionados en la presente memoria actúan como un inhibidor de la diferenciación de células B CD19 + de la memoria humana primaria a la etapa de plasmablastos. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que ciertos compuestos de tratamiento proporcionados en la presente memoria bloquean las células en una etapa prematura, lo que reduce el número de plasmablastos que son capaces de producir altos niveles de inmunoglobulina. Una consecuencia funcional de este efecto es la reducción de la producción de inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM) en estos cultivos de diferenciación.

10 En ciertas realizaciones, el método es para tratar, controlar o prevenir una enfermedad, trastorno o afección relacionada con el sistema inmune, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, el método es tratar una enfermedad, trastorno o afección causada por, o que está asociada con, una respuesta inmune inapropiada o indeseable, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

15 En ciertas realizaciones, el método es para tratar una enfermedad, trastorno o afección que puede tratarse de manera beneficiosa mediante inmunosupresión, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

20 En ciertas realizaciones, la enfermedad relacionada con el sistema inmune, es decir, una enfermedad, trastorno o afección causada por, o que está asociada con, una respuesta inmune inapropiada o indeseable, es el síndrome de Sjogren, la vasculitis inducida por ANCA, el síndrome antifosfolípido, miastenia grave, enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, síndrome de antifosfolípidos (primario o secundario), asma, gastritis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, enfermedad autoinmune linfoproliferativa, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, cicatricial penfigoide (por ejemplo, penfigoide de membrana mucosa), enfermedad de aglutinina fría, enfermedad de degos, dermatitis hepatoforme, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto (enfermedad de Hashimoto; tiroiditis autoinmune), fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía por IgA, artritis juvenil, liquen plano, enfermedad de Ménière, enfermedad mixta del tejido conectivo, morfea, narcolepsia, neuromiotonía, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos (PANDA), pemphigus vulgaris, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, policondritis, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Raynaud (fenómeno de Raynaud), síndrome de Reiter, policondritis recidivante, fiebre reumática, síndrome de Sjogren, síndrome de persona rígida (síndrome de Moersch-Tartayumann), arteritis temporal (arteritis de células gigantes), uveítis, vasculitis (por ejemplo, vasculitis no asociada con lupus eritematoso), vitiligo o granulomatosis de Wegener.

35 En ciertas realizaciones, el método es para tratar y prevenir el cáncer, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, el método es para controlar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

40 En ciertas realizaciones, el método es para tratar o controlar el linfoma, en una realización, el linfoma no Hodgkin, comprendiendo administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, el método es para tratar o controlar el linfoma no Hodgkin (NHL), incluyendo el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de tratamiento proporcionado en la presente memoria.

45 En ciertas realizaciones, el sujeto es uno que ha sido tratado previamente por cáncer, pero no responde a una terapia estándar. En ciertas realizaciones, el sujeto es uno que no ha sido tratado previamente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "cáncer" incluye tumores sólidos y tumores transmitidos por vía hematogena.

50 En ciertas realizaciones, el término "cáncer" se refiere a una enfermedad de los tejidos de la piel, órganos, sangre y venas, incluyendo, cánceres de vejiga, huesos, sangre, cerebro, mama, cuello del útero, tórax, colon, endometrio, esófago, ojo, cabeza, riñón, hígado, ganglios linfáticos, pulmón, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, estómago, testículos, garganta y útero.

55 En ciertas realizaciones, el término "cáncer" se refiere a, neoplasia maligna avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de pronóstico infausto, glioma maligno, glioma maligno recurrente,

astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C y D, carcinoma colorrectal, carcinoma colorrectal irresecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariotípica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de los tejidos blandos, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiopatía de células de Langerhans, leiomiomasarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata resistente a las hormonas, sarcoma de los tejidos blandos de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular irresecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente andrógeno, cáncer de próstata no metastásico dependiente de andrógenos en estadio IV, cáncer de próstata insensible a las hormonas, cáncer de próstata insensible a la quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular y leiomioma.

En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor transmitido por vía hematológica.

En ciertas realizaciones, el tumor transmitido por vía hematológica es metastásico. En ciertas realizaciones, el tumor transmitido por vía hematológica es resistente a los fármacos. En determinadas modalidades, el cáncer es un linfoma o mieloma.

En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido.

En ciertas realizaciones, el tumor sólido es metastásico. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es resistente a los fármacos. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de ovario o glioblastoma.

E. Segundos agentes activos

Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o estereoisómero del mismo se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en los usos y composiciones proporcionados en la presente memoria. Ciertas combinaciones pueden actuar de forma sinérgica en el tratamiento de enfermedades o trastornos de tipos particulares, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o estereoisómero del mismo también puede funcionar para aliviar los efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

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

Los ejemplos de agentes activos de moléculas grandes incluyen factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas y anticuerpos policlonales y monoclonales.

Ejemplos específicos de los agentes activos son los anticuerpos monoclonales anti-CD40 (por ejemplo, SGN-40); inhibidores de histona desacetilasa (por ejemplo, SAHA y LAQ 824); inhibidores de la proteína de choque térmico -90 (por ejemplo, 17-AAG); inhibidores del receptor quinasa del factor de crecimiento similar a insulina 1; inhibidores del receptor quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, PTK787); inhibidores del receptor de factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la aciltransferasa del ácido lisofosfatídico; inhibidores de quinasa I κ B; inhibidores de p38MAPK; inhibidores de EGFR (por ejemplo, gefitinib y erlotinib HCL); anticuerpos HER-2 (por ejemplo, trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Omnitarg™)); anticuerpos VEGFR (por ejemplo, bevacizumab (Avastin™)); inhibidores de VEGFR (por ejemplo, inhibidores de quinasa específica flk-1, SU5416 y ptk787/zk222584); inhibidores de P13K (por ejemplo, wortmanina); inhibidores de C-Met (por ejemplo, PHA-665752); anticuerpos monoclonales (por ejemplo, rituximab (Rituxan®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250); y anticuerpos anti-TNF- α . Ejemplos de agentes activos de molécula pequeña incluyen agentes anticancerígenos y antibióticos (por ejemplo, claritromicina).

Los segundos compuestos activos específicos que se pueden combinar con los compuestos proporcionados en la presente memoria varían dependiendo de la indicación específica a tratar, prevenir o controlar.

Por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o el control del cáncer, los segundos agentes activos incluyen: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; cloramucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitruicin; enloplatino;

enpromate; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxíurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolide; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcin; mitomicina; mitosper mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran paclitaxel; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; predimimina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiampirina; tioguanina; tiotepea; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

20 Otros segundos agentes incluyen: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; yrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalización; antiyrogénico, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF, bicalutamida; bisantreno; bisaciridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; brellato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de la camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago, carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisanol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; Ara-C ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamiloo; diacuona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxilfluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de la glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibyrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (por ejemplo, Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulinoide-1, agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor de inhibición de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacáridos lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF, mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Eribitux, gonadotropina coriónica humana; pared celular de A+miobacteria lipídica de monofosforilo sk; mopidamol; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas sustituidas en N; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; oblimersen (Genasense®); bencilguanina-O6; octreótido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos del paclitaxel; derivados del paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilífico; fenacinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno, complejo de platino; compuestos de platino;

complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunológico basado en la proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C, inhibidores de la proteína cinasa C, microalgas; inhibidores de la tirosina fosfatasa proteínica; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxiétileno de hemoglobina piridoxilado; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores ras farnesil proteína transferasa; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP, reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos de sentido directo; inhibidores de transducción de la señal; sizofirano; sobuzoxana; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiatina 1; escualamina; estipiámina; inhibidores de la estromielisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metioduro de tamoxifeno; taumomustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazolina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptor de la timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etil-estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina cinasa; tirstofinas; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital, antagonistas del receptor de la urocina; vaporeótido; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; y estimalámero de cinostatina.

Segundos agentes activos específicos incluyen 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (por ejemplo, TRAIL), bortezomib, estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bifosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de estramustina sódica (Emcyt®), sulindac y etopósido.

En otra realización ejemplos de segundos agentes específicos según las indicaciones a tratar, prevenir, o controlar se pueden encontrar en las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan en la presente memoria en su totalidad: patente de EE. UU. n.º 6,281,230 y 5,635,517 ; publicación de EE. UU. n.º 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228, y 2005/0143344 y la solicitud provisional de EE. UU. n.º 60/631,870,203

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o control de enfermedades de la piel incluye queratolíticos, retinoides, α -hidroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides y agentes inmunomoduladores. Ejemplos específicos incluyen 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

La administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o estereoisómero del mismo, y los segundos agentes activos a un paciente pueden ocurrir simultáneamente o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si se puede administrar por vía oral sin descomposición antes de ingresar al torrente sanguíneo) y la enfermedad que se está tratando. Una de la administración preferidas para los compuestos proporcionados en la presente memoria es oral. Las vías de administración de los segundos agentes o ingredientes activos son bien conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (60ª ed., 2006).

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg.

La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de enfermedad que se esté tratando o controlando, la gravedad y estadio de la enfermedad, y la(s) cantidad(es) de un compuesto proporcionado en la presente memoria y cualquier agente activo opcional adicional que se administre simultáneamente al paciente.

Como se expone en otra parte en la presente memoria, también abarca un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional que incluye cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria y otros ingredientes activos se pueden administrar a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado a la terapia convencional.

F. Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

5 Pueden usarse composiciones farmacéuticas en la preparación de formas de dosificación individuales de una única unidad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación descritas en la presente memoria comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, estereoisómero o clatrato del mismo. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación además pueden comprender uno o más excipientes.

10 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Se describen anteriormente en la sección 4,4 ejemplos de ingredientes activos adicionales o segundos ingredientes activos.

15 Las formas de dosificación de una unidad descritas en la presente memoria son adecuadas para administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen: comprimidos; pastillas; cápsulas, por ejemplo cápsulas de gelatina elástica blanda; obleas; rombos; píldoras; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración por vía oral o por mucosa a un paciente, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua
20 en aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; colirios u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos amorfos o cristalinos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

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

En una realización, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación comprenden uno o más excipientes.

35 Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia y en la presente memoria se proporcionan ejemplos de excipientes adecuados. Si un excipiente particular es adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores muy conocidos en la técnica que incluyen la manera en la que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes que no son adecuados para uso en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes
40 activos puede acelerarse mediante algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca lactosa, si es que contienen, u otros mono o disacáridos. Como se usa en la presente memoria, la expresión "sin lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar
45 considerablemente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones sin lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo en la Farmacopea de EE. UU. (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones sin lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/relleno y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En una realización, las formas de dosificación sin lactosa comprenden
50 ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón gelatinizado previamente y estearato de magnesio.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, el 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida media o la estabilidad de las
55 formulaciones con el transcurso del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que la hidratación y/o la humedad se observan comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado,

almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

5 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras pueden prepararse usando ingredientes anhidros o con baja humedad que contienen ingredientes y condiciones de baja hidratación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera el contacto considerable con la hidratación y/o humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra.

10 Por consiguiente, las composiciones anhidras, en una realización, se envasan mediante el uso de materiales conocidos para impedir la exposición al agua de modo que estas puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Ejemplos no limitantes de envases adecuados incluyen láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis única (por ejemplo, viales), envases de blíster y envases de tiras.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo.

15 Tales compuestos, que se denominan en la presente memoria "estabilizadores", incluyen antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sales.

20 Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden ser diferentes dependiendo de factores que incluyen la vía por la que se va a administrar a pacientes. En una realización, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en la presente memoria en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg.

25 En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, las enfermedades o trastornos que se estén tratando o controlando, y la(s) cantidad(es) de un compuesto proporcionado en la presente memoria y cualquier agente activo opcional adicional que se administre simultáneamente al paciente.

1. Formas de dosificación oral

30 Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración por vía oral pueden proporcionarse como formas de dosificación discretas, incluyendo comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), pastillas, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y se pueden preparar a través de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica de farmacia. Véase en general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

35 Las formas de dosificación orales proporcionadas en la presente memoria se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden adoptar una diversidad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquidas orales o de aerosoles incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas, y pastillas) incluyen almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

45 En una realización, las formas de dosificación oral son comprimidos o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otra realización, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mediante una mezcla uniforme y profunda del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos divididos finamente, o ambos, y después, si fuera necesario, mediante el moldeado del producto en la presentación deseada.

50 Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria incluyen aglutinantes, rellenos, disgregantes y lubricantes.

Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metilcelulosa (por ejemplo, n.º 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio comercializado como AVICEL RC-581. Los aditivos o excipientes anhidros o de baja hidratación adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Almidón 1500 LM.

Los ejemplos de rellenos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria incluyen talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas los mismos.

El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas, en una realización, está presente en de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los disgregantes pueden usarse en las composiciones para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco disgregante pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Así, una cantidad suficiente de disgregante que no es demasiado alta ni demasiado baja para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos podrían usarse para formar formas de dosificación orales sólidas. La cantidad de desintegrante utilizado varía de acuerdo con el tipo de formulación y es fácilmente discernible por los expertos en la técnica. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

Los desintegrantes que se pueden utilizar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato de almidón de sodio, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se utilizan, los lubricantes se pueden utilizar en una cantidad menor que aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación a las cuales se incorporan.

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

2. Formas de dosificación de liberación controlada

Los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de liberación que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen los descritos en las patentes de EE. UU. n.º: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556 y 5,733,566. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos con múltiples capas, micropartículas, liposomas, microsferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variadas. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las que se describen en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria. En una realización, se proporcionan formas de dosificación de una unidad adecuadas para la administración oral que incluyen comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y pastillas adaptadas para liberación controlada.

En una realización los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un fin común de mejorar la terapia de fármaco sobre lo logrado por sus contrapartes no controladas.

En otra realización, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza por un uso mínimo de sustancia del fármaco para curar o controlar la afección en un mínimo de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida, y el cumplimiento mejorado por parte del paciente. De manera adicional, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para influir en el momento de inicio de la acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto puede influir en la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

En otra realización las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que inmediatamente produce el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y libera de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. En una realización, para mantener un nivel de fármaco constante en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular mediante diversas condiciones que incluyen pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

3. Formas de dosificación parenterales

Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a los pacientes por varias vías que incluyen subcutánea, intravenosa (incluyendo la inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. En algunas realizaciones, la administración de una forma de dosificación parenteral evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes y, por lo tanto, en estas realizaciones, las formas de dosificación parenterales son estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden utilizar para proporcionar formas de dosificación parenterales son conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos incluyen: agua para inyección USP; vehículos que incluyen inyección de Cloruro Sódico, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro Sódico, e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles en agua que incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales que incluyen aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente memoria también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados pueden usarse para aumentar la solubilidad de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5,134,127.

4. Formas de dosificación tópicas y por mucosas

Las formas de dosificación tópica y por mucosa descritas en la presente memoria incluyen aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, colirios u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985) Las formas de dosificación adecuadas para tratar los tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o geles orales.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópicas y por mucosa son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. En una realización, los excipientes incluyen agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir humectantes o hidratantes a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación. Ejemplos de ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990).

También es posible ajustar el pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación para mejorar la liberación de uno o más ingredientes activos. Además, la polaridad de un vehículo disolvente, su resistencia iónica o su tonicidad puede ajustarse para mejorar la liberación. También pueden añadirse compuestos, por ejemplo, estearatos, a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más de los ingredientes activos para mejorar la liberación. En otras realizaciones, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, o como un agente para mejorar la liberación o la penetración. En otras realizaciones, se pueden usar sales, solvatos, clatratos o estereoisómeros de los ingredientes activos para ajustar aún más las propiedades de la composición resultante.

G. Kits

En una realización, los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. En otras realización, se proporcionan kits que pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos.

- 5 En una realización, un kit comprende una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en la presente memoria. Los kits pueden comprender además ingredientes activos adicionales, por ejemplo, oblimersen (Genasense®), melfalan, G-CSF, GM-CSF, EPO, topotecan, dacarbazina, irinotecan, taxotere, IFN, inhibidor de COX-2, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, IL2, IL8, IL18, Ara-C, vinorelbina, isotretinoína, ácido 13-cis-retinoico, o un mutante o derivado farmacológicamente activo del mismo, o una combinación de los mismos. Los ejemplos de los ingredientes activos adicionales incluyen los descritos en la presente memoria, (véase por ejemplo la sección 4,3).

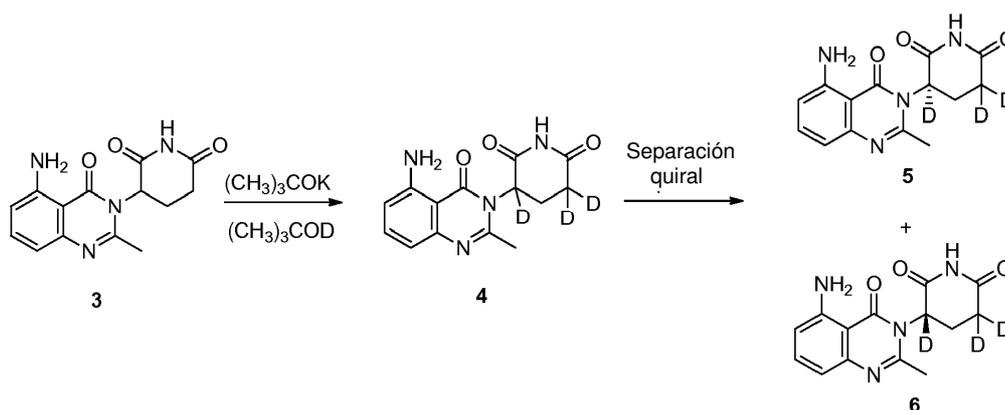
10 En otras realizaciones, los kits pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de tales dispositivos incluyen jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

- 15 Los kits además pueden comprender células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en una forma sólida que debe reconstituirse para una administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado o un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de particulados que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: agua para inyección USP; vehículos acuosos que incluyen Inyección de Cloruro Sódico, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro Sódico, e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles en agua que incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos que incluyen aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

V. Ejemplos

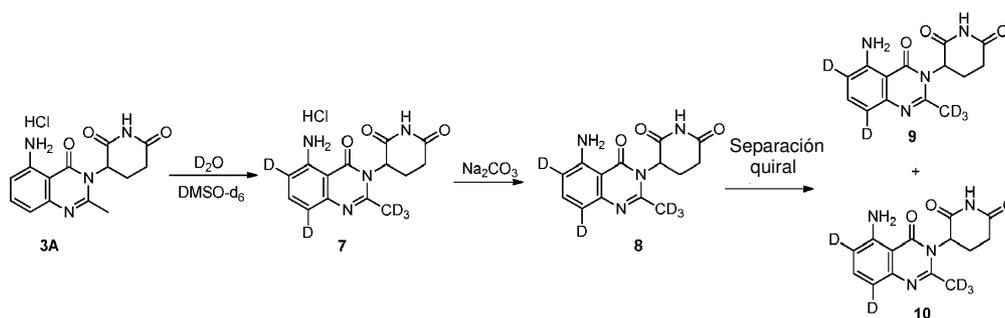
Ejemplo 1

- 25 La porción de gluarimida de la 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona se enriquece con deuterio como sigue. La 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona 3 se pone en contacto con terc- butóxido de potasio en alcohol terc- butílico y se deja agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se trata posteriormente con ácido acuoso, se concentra y se purifica para obtener 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il) piperidina-2,6-diona-4deuterado como una mezcla de enantiómeros. Los productos enriquecidos isotópicamente 5 y 6 se obtienen por separación quiral.



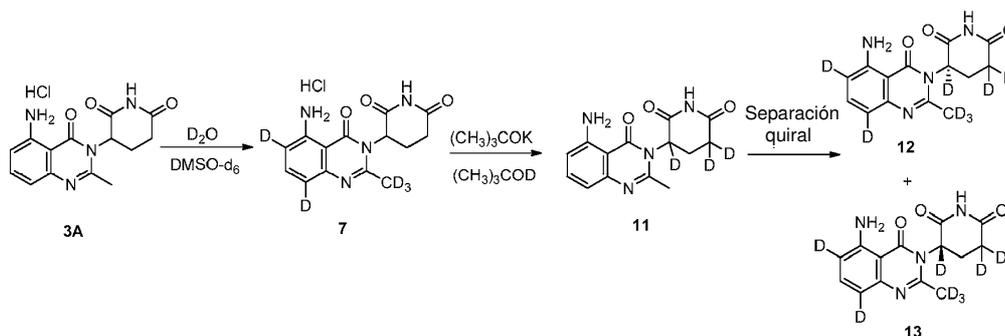
Ejemplo de referencia 2

- 35 La porción de oxoquinazolina de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona se enriquece con deuterio de la siguiente manera: clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona 3A se disuelve en DMSO-d₆ y D₂O y se dejó agitar a temperatura ambiente durante diez horas para generar el compuesto 7 como una sal. La mezcla de reacción puede tratarse opcionalmente con carbonato de sodio acuoso para generar la base libre, concentrarse y purificarse para obtener 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona deuterada 8. Los productos enriquecidos isotópicamente 9 y 10 se obtienen por separación quiral.



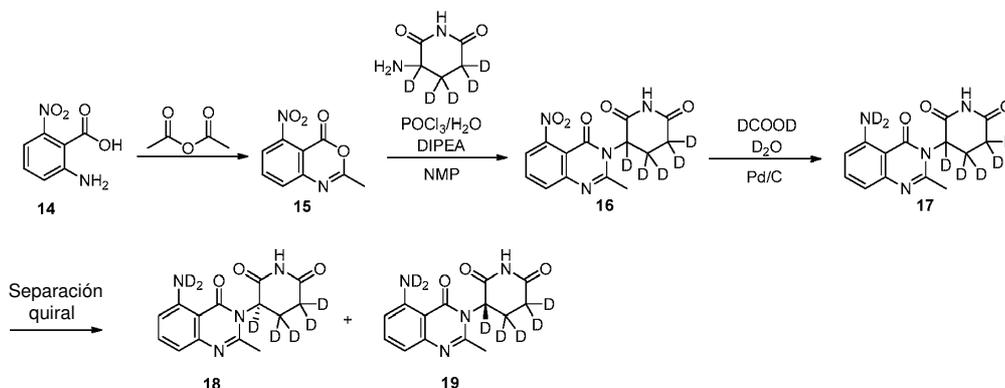
Ejemplo de referencia 3

Las porciones de oxoquinazolina y gluarimida de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona se enriquecen con deuterio de la siguiente manera: clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona 3A se disuelve en DMSO-d₆ y D₂O y se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de dos horas, la reacción se inactivó, se concentró y se purificó para obtener 7. El compuesto 7 se trata posteriormente con terc-butóxido de potasio en alcohol terc-butílico y se dejó agitar durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se inactiva después, se concentra y se purifica para obtener 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona 11 deuterada como una mezcla de enantiómeros. Los productos enriquecidos isotópicamente 12 y 13 se obtienen por separación quiral.



Ejemplo de referencia 4

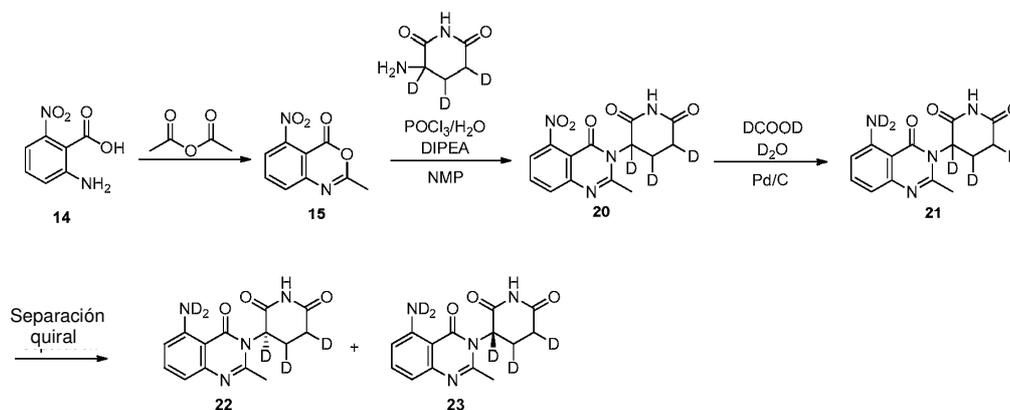
Los isotopólogos deuterados 18 y 19 de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4 H)-il)piperidina-2,6-diona se preparan como sigue. El ácido 2-amino-6-nitrobenzoico 14 se agita durante la noche en anhídrido acético a reflujo para obtener 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona 15. La oxazinona resultante se pone en contacto adicionalmente con 3,4,4,5,5-pentadeuteroglutarimida en presencia de POCl₃/H₂O y diisopropiletilamina y se calienta a reflujo en N-metil-2-pirrolidinona (NMP) durante 12 horas y posteriormente se purifica para dar el isotopólogo 16 de 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il) piperidina-2,6-diona. El compuesto 16 se somete posteriormente a hidrogenación de transferencia con DCOOD/D₂O y Pd/C al 10%; el catalizador se filtra a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentra y se purifica para obtener el isotopólogo 17 como una mezcla de enantiómeros. Los productos enriquecidos isotópicamente 18 y 19 se obtienen por separación quiral.



Ejemplo de referencia 5

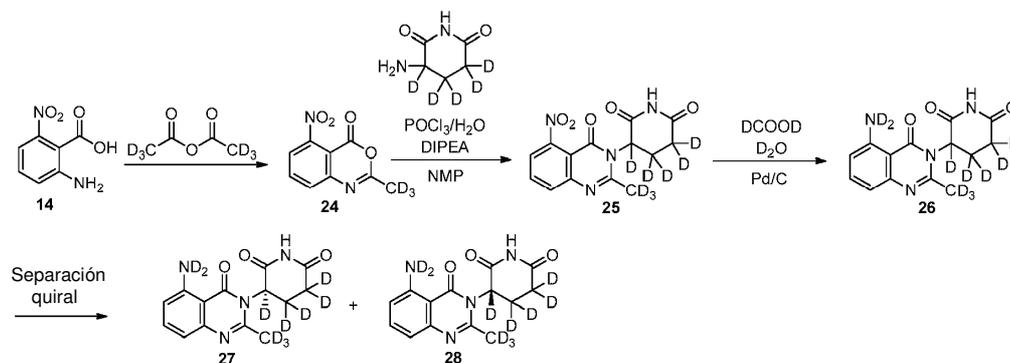
Los isotopólogos deuterados 22 y 23 de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3 (4 H)-il)piperidina-2,6-diona se preparan como sigue. El ácido 2-amino-6-nitrobenzoico 14 se agita durante la noche en anhídrido acético a reflujo para obtener

- 5 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona 15 La oxazinona resultante se pone en contacto adicionalmente con 3,4,5-trideuteroglutarimida en presencia de $\text{POCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ y diisopropiletilamina y se calienta a reflujo en N-metil-2-pirrolidinona (NMP) durante 12 horas y posteriormente se purifica para dar el isotópologo 20 de 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona. El compuesto 20 se somete posteriormente a hidrogenación de transferencia con $\text{DCOOD}/\text{D}_2\text{O}$ y Pd/C al 10%; el catalizador se filtra a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentra y se purifica para obtener el isotópologo 21 como una mezcla de enantiómeros. Los productos enriquecidos isotópicamente 22 y 23 se obtienen por separación quiral.



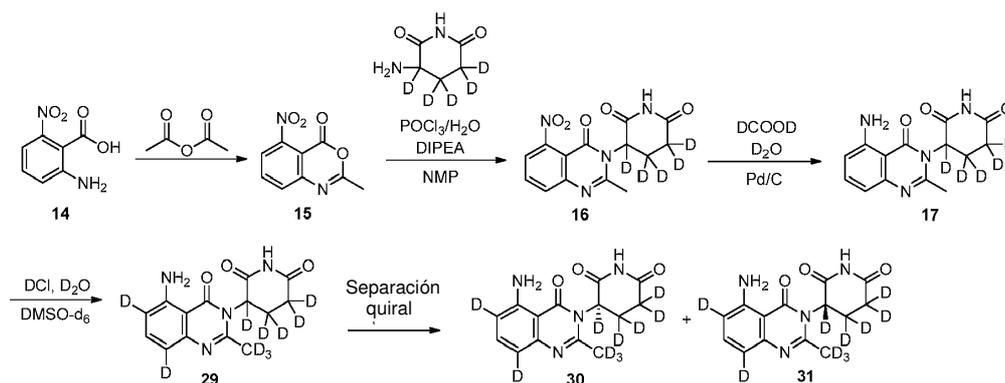
Ejemplo de referencia 6

- 10 Los isotópologos deuterados 27 y 28 de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona se preparan como sigue. El ácido 2-amino-6-nitrobenzoico 14 se agita durante la noche en anhídrido acético-d6 a reflujo para obtener 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona. La oxazinona 24 resultante se pone en contacto adicionalmente con 3,4,4,5,5-pentadeuteroglutarimida en presencia de $\text{POCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ y diisopropiletilamina y se calienta a reflujo en N-metil-2-pirrolidinona (NMP) durante 12 horas. La mezcla de reacción posterior se enfría y se purifica para dar la oxoquinazolina 23. La quinazolina 25 nitro-sustituida se somete a hidrogenación de transferencia en presencia de $\text{DCOOD}/\text{D}_2\text{O}$ y Pd/C al 10%; el catalizador se filtra a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentra y se purifica para obtener el isotópologo 26 como una mezcla de enantiómeros. Los productos enriquecidos isotópicamente 27 y 28 se obtienen por separación quiral.



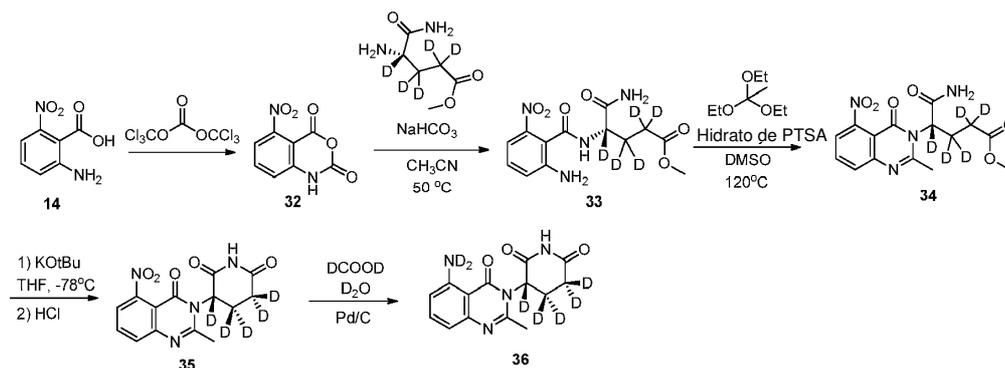
- 20 Ejemplo de referencia 7

- 25 Los isotópologos 30 y 31 de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona se preparan como sigue. El ácido 2-amino-6-nitrobenzoico 14 se agita durante la noche en anhídrido acético a reflujo para obtener 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona 15. La oxazinona resultante se pone en contacto adicionalmente con 3,4,4,5,5-pentadeuteroglutarimida en presencia de $\text{POCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ y diisopropiletilamina y se calienta a reflujo en N-metil-2-pirrolidinona (NMP) durante 12 horas y posteriormente se purifica para dar el isotópologo 16 de 3-(2-metil-5-nitro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-2,6-diona. El compuesto 16 se somete posteriormente a hidrogenación de transferencia con $\text{DCOOD}/\text{D}_2\text{O}$ y Pd/Ca al 10%; el catalizador se filtra a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentra y se purifica para obtener el isotópologo 15 como una mezcla de enantiómeros. La oxoquinazolina 17 se disuelve posteriormente en DMSO-d_6 y D_2O , se trata con DCl , se deja agitar a temperatura ambiente durante diez horas para generar el compuesto 29 como una mezcla de enantiómeros. Los productos enriquecidos isotópicamente 30 y 31 se obtienen por separación quiral.



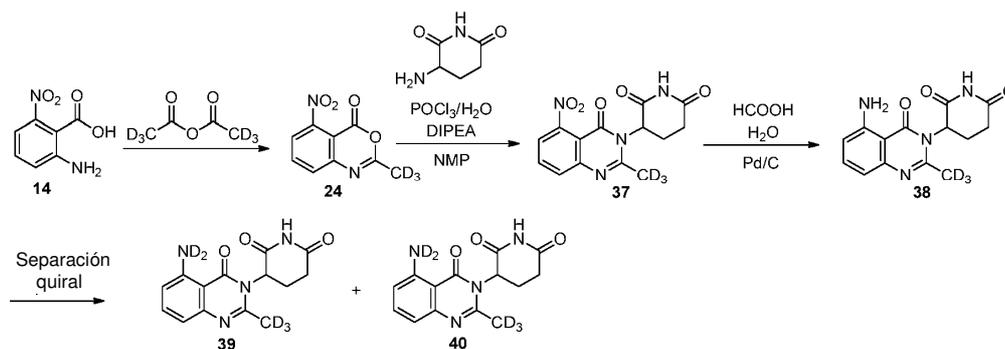
Ejemplo de referencia 8

El isotópologo 36 de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3 (4 H)-il) piperidina-2,6-diona se prepara como sigue. El ácido 2-amino-6-nitrobenzoico 14 se agita durante la noche con trifosgeno en THF, se concentra y se purifica para obtener 5-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona 32) La diona 32 se disuelve en acetonitrilo y se añaden éster metílico de ácido glutámico deuterado y bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 4 horas, se concentra y se purifica para dar el compuesto 33. El tratamiento del compuesto 33 con trietilortacetato e hidrato de PTSA en DMSO a 120 °C proporciona oxoquinazolina 34. El tratamiento posterior de 34 con terc-butóxido de potasio en THF a -78 °C permite la ciclación a glutarimida 35. La purificación de la glutarimida 35 seguida de hidrogenación por transferencia proporciona el isotópologo 36 en forma enantioméricamente pura.



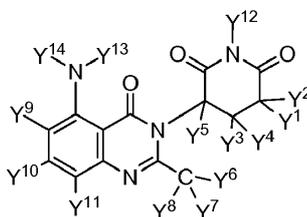
Ejemplo de referencia 9

Los isotópologos 39 y 40 deuterados de 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il) piperidina-2,6-diona se preparan como sigue. El ácido 2-amino-6-nitrobenzoico 14 se agita durante la noche en anhídrido acético-d6 a reflujo para obtener 2-metil-5-nitro-4 H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona 24. La oxazinona 24 resultante se pone en contacto adicionalmente con 3-aminopiperidina-2,6-diona en presencia de POCl3/H2O y diisopropiletilamina y se calienta a reflujo en N-metil-2-pirrolidinona (NMP) durante 12 horas. La mezcla de reacción posterior se purifica para dar oxoquinazolina 37. La quinazolina 37 nitro-sustituída se somete a hidrogenación de transferencia en presencia de DCOOD/D2O y Pd/C al 10%; el catalizador se filtra a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentra y se purifica para obtener el isótopo 38 como una mezcla de enantiómeros. Los productos enriquecidos isotópicamente 39 y 40 se obtienen por separación quiral.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



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

5 por lo menos uno de Y¹, Y² e Y⁵ es un hidrógeno que está isotópicamente enriquecido con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000, y los otros de Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹¹, Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son átomos de hidrógeno no enriquecidos.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde uno de Y¹, Y² e Y⁵ es un hidrógeno que está enriquecido isotópicamente con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000, y los otros de Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹¹, Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son átomos de hidrógeno no enriquecidos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde Y¹ es un hidrógeno que está isotópicamente enriquecido con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000.

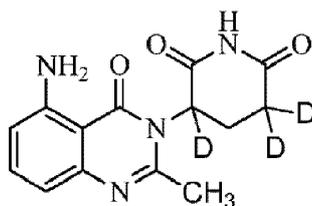
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde Y² es un hidrógeno que está isotópicamente enriquecido con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000.

15 5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y⁵ es un hidrógeno que está isotópicamente enriquecido con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000.

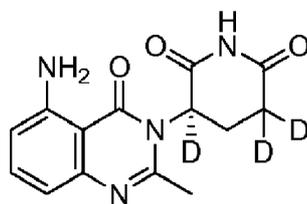
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

20 Y¹, Y² e Y⁵ es un hidrógeno que está enriquecido isotópicamente con deuterio que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 1000, y los otros de Y³, Y⁴, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹¹, Y¹², Y¹³ e Y¹⁴ son átomos de hidrógeno no enriquecidos.

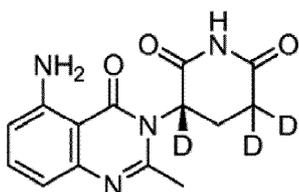
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el compuesto tiene la fórmula:



8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto tiene la fórmula:



25 9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto tiene la fórmula:



10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.
- 5 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, o la composición de la reivindicación 10 para uso en un método de tratamiento, control o prevención de una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, dolor, degeneración macular, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno de amianto, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis, sueño disfuncional, hemoglobinopatía.
- 10 12. El compuesto para uso de la reivindicación 11, o la sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo para uso de la reivindicación 11, o la composición para uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.
13. El compuesto para uso de la reivindicación 12, o la sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo para uso de la reivindicación 12, o la composición para uso de la reivindicación 12, en donde el cáncer es mieloma o linfoma.