



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 174**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 211/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

C07D 307/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06014827 .7**

96 Fecha de presentación : **14.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1733726**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Derivados de isoindolina farmacéuticamente activos.**

30 Prioridad: **14.11.2000 US 712550**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.07.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.07.2009

73 Titular/es: **CELGENE CORPORATION**
86 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901, US

72 Inventor/es: **Muller, George, W.;**
Stirling, David, I. y
Man, Hon-Wah

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Derivados de isoindolina farmacéuticamente activos.

5 La presente invención se refiere a derivados de isoindolina no polipeptídicos que reducen los niveles del factor alfa de necrosis tumoral (TNF α), para su uso en el tratamiento de estados patológicos mediados por el mismo. Los compuestos inhiben la angiogénesis y son útiles en el tratamiento del cáncer y de enfermedades inflamatorias y auto-inmunitarias. Por ejemplo, los compuestos que inhiben selectivamente el TNF α son útiles en el tratamiento de la inflamación y para efectuar la relajación de la musculatura lisa del aparato respiratorio con un mínimo de efectos secundarios no deseados, p. ej. efectos cardiovasculares o antiplaquetarios. La presente invención se refiere también a métodos de tratamiento y a composiciones farmacéuticas que utilizan tales compuestos.

15 El factor de necrosis tumoral α , o TNF α , es una citocina que principalmente es liberada por fagocitos mononucleares en respuesta varios inmunoestimuladores. Cuando se administra a animales o a personas produce inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas en fase aguda similares a las que se observan durante infecciones agudas y estados de shock. Así pues, una producción excesiva o descontrolada de TNF α ha sido implicada en varias condiciones patológicas. Entre estas se incluyen endotoxemia y/o síndrome de shock tóxico {Tracey *et al.*, *Nature* 330, 662-664 (1987) y Hinshaw *et al.*, *Circ. Shock* 30, 279-292 (1990)}; artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, IBD, caquexia {Dezube *et al.*, *Lancet*, 335 (8690), 662 (1990)} y Síndrome Disneico del Adulto, en las que se han detectado concentraciones de TNF α por encima de 12.000 pg/mL en material pulmonar aspirado de pacientes de ARDS {Millar *et al.*, *Lancet* 2(8665), 712-714 (1989)}. La infusión sistémica de TNF α recombinante tuvo también como resultado cambios observados típicamente en ARDS {Ferrai-Baliviera *et al.*, *Arch. Surg.* 124(12), 1400-1405 (1989)}.

25 El TNF α parece intervenir en enfermedades de la resorción ósea, entre las que se incluye la artritis. Cuando se activan, los leucocitos producen resorción ósea, una actividad para la que los datos sugieren que contribuye el TNF α . {Bertolini *et al.*, *Nature* 319, 516-518 (1986) y Johnson *et al.*, *Endocrinology* 124(3), 1424-1427 (1989)}. También se ha demostrado que el TNF α estimula la resorción ósea y que inhibe la formación de hueso *in vitro* e *in vivo* a través de la estimulación de la formación y la activación de osteoblastos combinada con la inhibición de la función osteoblástica. Aunque el TNF α puede estar implicado en muchas enfermedades de la resorción ósea, entre las que se incluye la artritis, una relación más convincente con la enfermedad es la asociación entre la producción de TNF α por tejidos tumorales o anfitriones y la hipercalcemia asociada a malignidad {*Calci. Tissue Int. (US)* 46 (Suppl.), S3-10 (1990)}. En la reacción del injerto contra el anfitrión, el aumento de los niveles de TNF α en el suero ha sido asociado con una complicación mayor después de trasplantes alogénicos de médula ósea agudos {Holler *et al.*, *Blood*, 75(4), 1011-1016 (1990)}.

La malaria cerebral es un síndrome neurológico hiperagudo letal, asociado con niveles elevados de TNF α en sangre, y cuya complicación más grave se presenta en pacientes con malaria. Los niveles de TNF α en suero se correlacionaron directamente con la gravedad de la enfermedad y el pronóstico en pacientes con ataques agudos de malaria {Grau *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 320(24), 1586-1591 (1989)}.

45 La angiogénesis descontrolada es patológica y supone la progresión de muchas enfermedades neoplásicas y no neoplásicas, entre las que se incluyen el desarrollo y la metástasis de tumores sólidos, artritis, algunos tipos de trastornos oculares, y soriasis. Véase, p. ej., Moses *et al.*, 1991, *Biotech.* 9: 630-634; Folkman *et al.*, 1995, *N. Engl. J. Med.*, 333: 1757-1763; Auerbach *et al.*, 1985, *J. Microvasc. Res.* 29: 401-411; Folkman, 1985, *Advances in Cancer Research*, eds. Klein and Weinhouse, Academic Press, New York, pp. 175-203; Patz, 1982, *Am. J. Ophthalmol.* 94: 715-743; Folkman *et al.*, 1983, *Science* 221: 719-725; y Folkman y Klagsbrun, 1987, *Science* 235: 442-447. Además, el mantenimiento de la avascularidad de la córnea, el cristalino y la red trabecular es crucial para la visión, así como la fisiología ocular. Véanse, p. ej., la revisiones realizadas por Waltman *et al.*, 1978, *Am. J. Ophthalm.* 85: 704-710 y Gartner *et al.*, 1978, *Surv. Ophthalm.* 22: 291-312.

55 Así pues, la angiogénesis se encuentra en varios estados patológicos, metástasis tumorales y desarrollo anómalo por células endoteliales. Los estados patológicos creados por la angiogénesis descontrolada han sido agrupados como enfermedades dependientes de la angiogénesis o asociadas a la angiogénesis. El control de los procesos angiogénicos podría conducir a la mitigación de estas condiciones.

Se ha encontrado que los componentes de la angiogénesis relacionados con la proliferación, migración e invasión de las células endoteliales vasculares está regulada en parte por factores de crecimiento polipeptídicos. Las células endoteliales expuestas a un medio que contiene factores de crecimiento adecuados pueden ser inducidas a desencadenar algunas o todas las respuestas angiogénicas. Los polipéptidos con actividad promotora del crecimiento endotelial *in vitro* incluyen factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, factores de crecimiento transformantes α y β , factor de crecimiento de células endoteliales derivado de plaquetas, factor estimulador de colonias de granulocitos, interleucina-8, factor de crecimiento de hepatocitos, proliferina, factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento placentario. Folkman *et al.*, 1995, *N. Engl. J. Med.*, 333: 1757-1763.

65 Las influencias inhibitoras predominan en el equilibrio natural entre los estimuladores y los inhibidores endógenos de la angiogénesis. Rastinejad *et al.*, 1989, *Cell* 56:345-355. En aquellos casos en los que se produce la neovascularización bajo condiciones fisiológicas normales, tales como la cicatrización de heridas, la regeneración de órganos, el

desarrollo embrionario y los procesos reproductores femeninos, la angiogénesis está regulada estrictamente y delimitada espacial y temporalmente. Bajo las condiciones de angiogénesis patológica, tales como las que caracterizan el crecimiento de tumores sólidos, estos controles reguladores fallan.

5 Se sabe que la angiogénesis inducida por macrófagos está mediada por el TNF α . Leibovich *et al.* {*Nature*, 329, 630-632 (1987)} indicaron que el TNF α induce la formación *in vivo* de vasos sanguíneos capilares en la córnea de la rata y el desarrollo de membranas corioalantoicas en el pollo a dosis muy bajas, y sugieren que el TNF α es un candidato para inducir la angiogénesis en la inflamación, curación de heridas y crecimiento de tumores.

10 La producción de TNF α se ha asociado también independientemente con condiciones cancerosas, en particular tumores inducidos {Ching *et al.*, *Brit. J. Cancer*, (1955) 72, 339-343, y Koch, *Progress in Medicinal Chemistry*, 22, 166-242 (1985)}. Está o no implicada con la producción de TNF α , la angiogénesis es importante en la formación y la metástasis de tumores sólidos, y se han encontrado factores angiogénicos asociados con varios tumores sólidos tales como rhabdomyosarcomas, retinoblastoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, y osteosarcoma. Los tumores
15 los que la angiogénesis es importante incluyen tumores sólidos, y tumores benignos tales como neuroma acústico, neurofibroma, tracoma y granulomas pirogénicos. Independientemente de su acción en la producción de TNF α , la prevención de la angiogénesis podría detener el crecimiento de estos tumores y el daño resultante para el animal, debido a la presencia del tumor. La angiogénesis ha sido asociada con tumores de transmisión hemática tales como leucemias y varias enfermedades neoplásicas de la médula ósea agudas o crónicas. En tales condiciones, tiene lugar
20 la proliferación no restringida de leucocitos, normalmente acompañada por anemia, coagulación sanguínea alterada, y agrandamiento de los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo.

La angiogénesis también está implicada en la metástasis tumoral. Así pues, la estimulación de la angiogénesis tiene lugar en la vascularización del tumor, permitiendo que las células tumorales entren en el torrente sanguíneo y
25 circulen por todo el cuerpo. Después de que las células tumorales han dejado el sitio primario y se han depositado en el secundario, el sitio de la metástasis, ha de tener lugar la angiogénesis antes de que el nuevo tumor pueda crecer y expandirse.

Todos los diversos tipos de células del cuerpo pueden transformarse en células tumorales benignas o malignas.
30 El sitio más frecuente para los tumores es el pulmón, seguido por la región colorrectal, mama, próstata, vejiga, páncreas y después ovarios. Otros tipos de cáncer prevalentes incluyen la leucemia, cánceres del sistema nervioso central, incluyendo cáncer de cerebro, melanoma, linfoma, eritroleucemia, cáncer de útero y cáncer de cabeza y cuello.

35 El TNF α juega también un papel en el área de las enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas. La deposición de partículas de sílice da lugar a la silicosis, una enfermedad de insuficiencia respiratoria progresiva causada por una reacción fibrótica. El anticuerpo contra el TNF α bloqueó completamente la fibrosis pulmonar inducida por sílice en ratones {Pignet *et al.*, *Nature*, 344: 245-247 (1990)}. Se han demostrado niveles elevados de producción de TNF α (en el suero y en macrófagos aislados) en modelos animales de fibrosis inducida por sílice y amianto {Bissonnette *et al.*, *Inflammation* 13(3), 329-339 (1989)}. También se ha encontrado que los macrófagos alveolares de pacientes de sarcoidosis pulmonar liberan espontáneamente cantidades masivas de TNF α en comparación con los macrófagos de donantes normales {Baughman *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 115(I), 36-42 (1990)}.

45 El TNF α está también implicado en la respuesta inflamatoria que sigue a la reperusión, llamada lesión por reperusión, y es una causa importante de daños a los tejidos después de la pérdida de flujo sanguíneo {Vedder *et al.*, *PNAS* 87, 2643-2646 (1990)}. El TNF α también altera las propiedades de las células endoteliales y tiene varias actividades pro-coagulantes, tales como la producción de un aumento de la actividad pro-coagulante del factor tisular y la supresión de la ruta de la proteína C anticoagulante, así como la regulación a la baja de la expresión de trombomodulina {Sherry *et al.*, *J. Cell Biol.* 107, 1269-1277 (1988)}. El TNF α tiene actividades pro-inflamatorias que, junto con su producción temprana (durante el estadio inicial de un evento inflamatorio) hace de él un probable mediador de la lesión del tejido
50 en varios trastornos importantes entre los que se incluyen, pero sin limitarse a ellos, infarto de miocardio, el ataque cerebral y el shock circulatorio. Puede ser de importancia específica la expresión inducida por el TNF α de moléculas de adhesión, tales como la molécula de adhesión intercelular (ICAM: intercellular adhesion molecule) o la molécula de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM: endothelial leukocyte adhesion molecule) en las células endoteliales
55 {Munro *et al.*, *Am. J. Path.* 135(I), 121-132 (1989)}.

El bloqueo del TNF α con anticuerpos monoclonales anti-TNF α ha mostrado ser beneficioso en la artritis reumatoide {Elliot *et al.*, *Int. J. Pharmac.* 1995 17(2), 141-145} y en la enfermedad de Crohn {von Dullemen *et al.*, *Gastroenterology*, 1995 109(I), 129-135}.

60 Además, ahora se sabe que el TNF α es un potente activador de la replicación de un retrovirus incluyendo la activación del HIV-1. {Duh *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86, 5974-5978 (1989); Poll *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87, 782-785 (1990); Monto *et al.*, *Blood* 79, 2670 (1990); Clouse *et al.*, *J. Immunol.* 142, 431-438 (1989); Poll *et al.*, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)}. El SIDA resulta de la infección de los linfocitos T con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV: Human Immunodeficiency Virus). Se han identificado al menos tres tipos de cepas de HIV, que son HIV-1, HIV-2 y HIV-3. Como consecuencia de la infección con HIV, la inmunidad mediada por las células T se altera y los individuos infectados manifiestan graves infecciones oportunistas y/o neoplasias inusuales. La entrada del HIV en el linfocito T requiere la activación del linfocito T. Otros virus, tales como el HIV-1 y el

HIV-2, infectan los linfocitos T después de la activación de las células T y la expresión y/o la replicación de la proteína en tales virus está mediada o es mantenida por tal activación de las células T. Una vez que un linfocito T activado es infectado con HIV, el linfocito T ha de continuar siendo mantenido en un estado activado para permitir la expresión génica del HIV y/o la replicación del HIV. Las citocinas, específicamente el TNF α , están implicadas en la expresión de la proteína del HIV mediada por células T activadas y/o en la replicación del virus por el desempeño de un papel en el mantenimiento de la activación del linfocito T. Por consiguiente, la interferencia con la actividad de la citocina, por ejemplo mediante la prevención o la inhibición de la producción de citocina, especialmente el TNF α , en un individuo infectado por el HIV, ayuda a limitar el mantenimiento del linfocito T causado por la infección por HIV.

Los monocitos, macrófagos y células relacionadas, tales como las células de Kupffer y las células gliales, han sido también implicados en el mantenimiento de la infección por HIV. Estas células, como las células T, son dianas para la replicación viral y el nivel de la replicación viral depende del estado de activación de las células. {Rosenberg *et al.*, *The Immunopathogenesis of HIV Infection*, Advances in Immunology, 57 (1989)}. Se ha indicado que las citocinas, tales como el TNF α , activan la replicación del HIV en los monocitos y/o los macrófagos {Poli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)}; por consiguiente, la prevención o la inhibición de la producción o la actividad de la citocina ayuda a limitar la progresión del HIV para las células T. Estudios adicionales han identificado el TNF α como un factor común en la activación del HIV *in vitro* y han proporcionado un mecanismo de acción claro mediante una proteína reguladora nuclear encontrada en el citoplasma de las células (Osborn, *et al.*, *PNAS* 86 2336-2340). Esta evidencia sugiere que una reducción de la síntesis de TNF α puede tener un efecto antiviral en la infecciones por HIV, reduciendo la transcripción y por tanto la producción del virus.

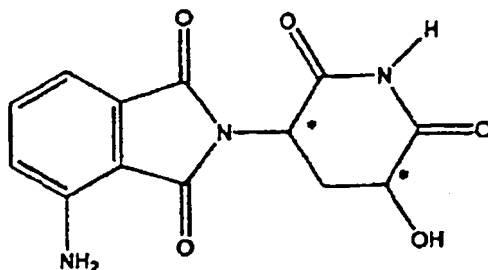
La replicación viral del SIDA de HIV latente en líneas de células T y macrófagos puede ser inducida por el TNF α {Folks *et al.*, *PNAS* 86, 2365-2368 (1989)}. Un mecanismo molecular para el virus que induce actividad es sugerido por la facultad del TNF α para activar una proteína reguladora del gen (NF κ B) encontrada en el citoplasma de las células, que promueve la replicación del HIV a través de la unión a una secuencia génica reguladora viral (LTR) {Osborn *et al.*, *PNAS* 86, 2336-2340 (1989)}. El TNF α en la caquexia asociada al SIDA es sugerido por el elevado TNF α en suero y los altos niveles de producción espontánea de TNF α en monocitos de sangre periférica de los pacientes {Wright *et al.*, *J. Immunol.* 141(I), 99-104 (1988)}. El TNF α ha sido implicado en varios papeles con otras infecciones virales, tales como el virus de la citomegalia (CMV), el virus de la influenza, adenovirus, y la familia de virus herpes por razones similares a los anotados.

El factor nuclear κ B (NF κ B) es un activador transcripcional pleiotrópico (Lenardo, *et al.*, *Cell* 1989, 58, 227-29). El NF κ B ha sido implicado como activador transcripcional en una diversidad de estados patológicos e inflamatorios, y se cree que regula niveles de citocinas entre las que se incluye, pero sin limitarse al mismo, el TNF α , y también que es un activador de la transcripción del HIV (Dbaibo, *et al.*, *J Biol. Chem.* 1993, 17762-66; Duh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, 86, 5974-78; Bachelier *et al.*, *Nature* 1991, 350, 709-12; Boswas *et al.*, *J Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1993, 6, 778-786; Suzuki *et al.*, *Biochem. And Biophys. Res. Comm.* 1993, 193, 277-83; Suzuki *et al.*, *Biochem. And Biophys. Res. Comm.* 1992, 189, 1709-15; Suzuki *et al.*, *Biochem. Mol. Bio. Int.* 1993, 31(4), 693-700; Shakhov *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 171, 35-47; y Staal *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 9943-47). Así, la inhibición de la unión del NF κ B puede regular la transcripción del o de los genes de la citocina y, a través de esta modulación y otros mecanismos, ser útil en la inhibición de una multitud de estados patológicos. Los compuestos descritos en el presente texto pueden inhibir la acción del NF κ B en el núcleo y por tanto son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras condiciones artríticas, cáncer, choque septicémico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad del injerto contra el anfitrión, consunción, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, HIV, SIDA e infecciones oportunistas en el SIDA. Los niveles de TNF α y NF κ B están influenciados por un lazo de retroalimentación recíproca. Como se indicó anteriormente, los compuestos de la presente invención afectan a los niveles tanto de TNF α como de NF κ B.

La disminución de los niveles de TNF α constituye entonces una valiosa estrategia terapéutica para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunológicas o malignas. Estas incluyen, pero sin limitarse a ellas, la septicemia, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión por reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras condiciones artríticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por radiaciones y lesión alveolar hiperóxica.

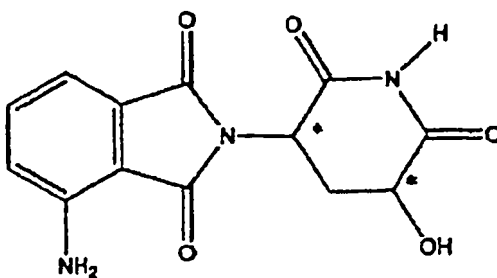
La presente invención se refiere al uso de una cantidad efectiva de un compuesto que es:

(i) un compuesto sustancialmente puro diaestereoméricamente y enantioméricamente, de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o bien

(ii) un compuesto de fórmula:

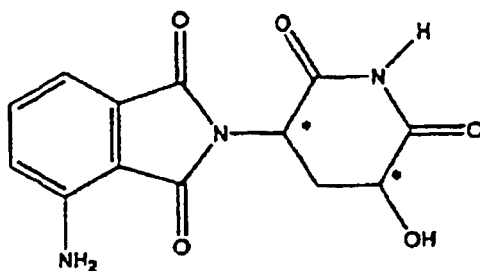


en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, como mezcla de dos o más isómeros cualquiera,

en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición en un mamífero, en el que la enfermedad o condición está asociada con una infección viral o se elige entre el grupo que consiste en septicemia, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión por reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades fibróticas, rechazo de injertos, espondilitis reumatoide, osteoartritis, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por radiaciones y lesión alveolar hiperóxica.

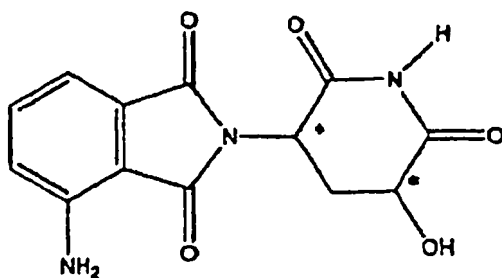
La presente invención se refiere también a un compuesto que es

(i) compuesto sustancialmente puro diaestereoméricamente y enantioméricamente, de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o bien

(ii) un compuesto de fórmula:

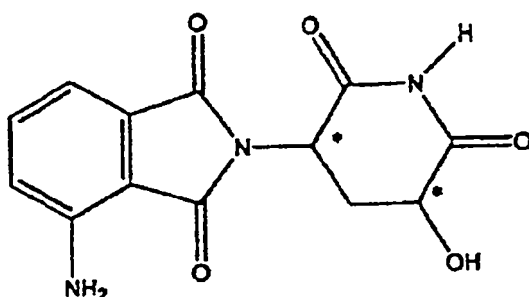


en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, como mezcla de dos o más isómeros cualquiera,

para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición en un mamífero, en el que la enfermedad o condición está asociada con una infección viral o se elige entre el grupo que consiste en septicemia, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión por reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades fibróticas, rechazo de injertos, espondilitis reumatoide, osteoartritis, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por radiaciones y lesión alveolar hiperóxica.

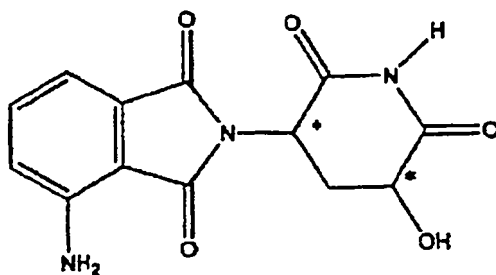
La presente invención se refiere también al uso de una cantidad efectiva de un compuesto que es:

(i) un compuesto sustancialmente puro diaestereoméricamente y enantioméricamente, de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o bien

(ii) un compuesto de fórmula:

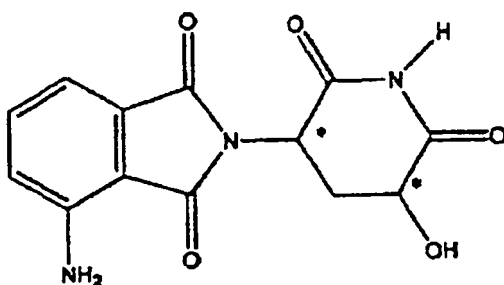


en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, como mezcla de dos o más isómeros cualquiera,

en la preparación de una composición farmacéutica tópica para el tratamiento o la profilaxis de un estado patológico tópico asociado con niveles no deseables de $\text{TNF}\alpha$, en donde dicho estado patológico es soriasis o está asociado con una infección vírica.

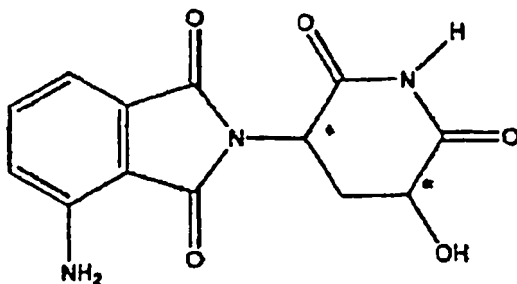
La presente invención se refiere también a un compuesto que es:

(i) un compuesto sustancialmente puro diaestereoméricamente y enantioméricamente, de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o bien

(ii) un compuesto de fórmula:

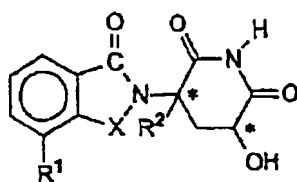


en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, como mezcla de dos o más isómeros cualquiera,

para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un estado patológico tópico asociado con niveles no deseables de $TNF\alpha$, en donde dicho estado patológico es soriasis o está asociado con una infección vírica.

La presente invención se refiere también a las sales de adición de ácido de estos derivados de isoindolina que son susceptibles de protonación. Tales sales incluyen aquellas que se derivan de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin que sirva de limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido maleico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embónico, ácido enántico, y similares.

También se describen compuestos de Fórmula I en la que los átomos de carbono marcados con * constituyen centros de quiralidad:



I.

En la Fórmula I:

X es $-C(O)-$ o $-CH_2-$;

ES 2 324 174 T3

R¹ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o -NHR³;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o halógeno; y

R³ es hidrógeno,

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono,

fenilo, no sustituido o sustituido con halo, amino, o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,

bencilo, no sustituido o sustituido con halo, amino, o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, o -COR⁴ en donde

R⁴ es hidrógeno,

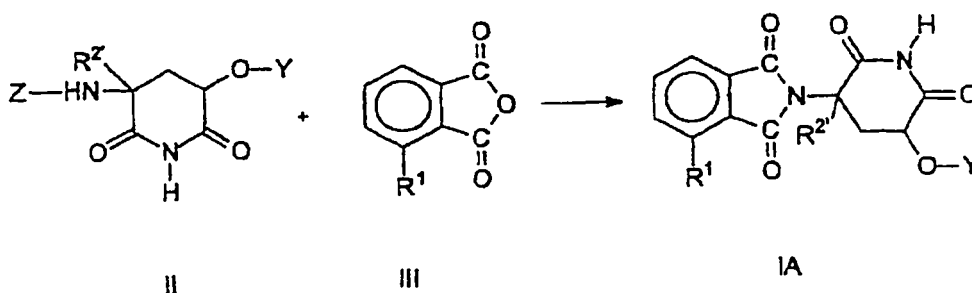
alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con halo, amino, o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 18 átomos de carbono,

fenilo, no sustituido o sustituido con halo, amino, o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, o

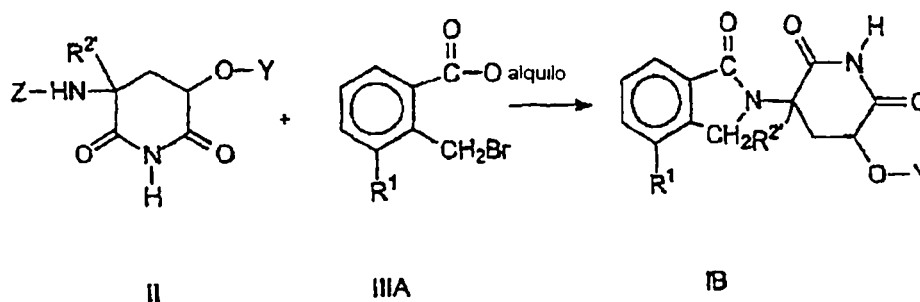
bencilo, no sustituido o sustituido con halo, amino, o alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos pueden prepararse por varios métodos. Por ejemplo, se hace reaccionar una piperidina-2,6-diona 3,5-disustituída adecuadamente protegida de Fórmula II, con una 1,3-dihidroisobenzofuran-1,3-diona 4-sustituída de Fórmula III, para dar los compuestos protegidos de Fórmula IA:

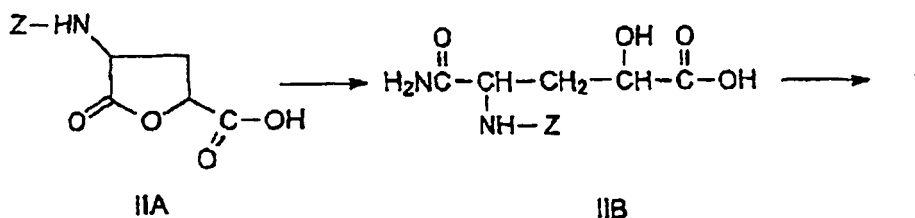


En la reacción precedente, R¹ es como se definió anteriormente, X es -CH₂ -, R^{2'} es hidrógeno o alquilo, y Z e Y son grupos protectores, como por ejemplo benciloxycarbonilo y alcaniloxi.

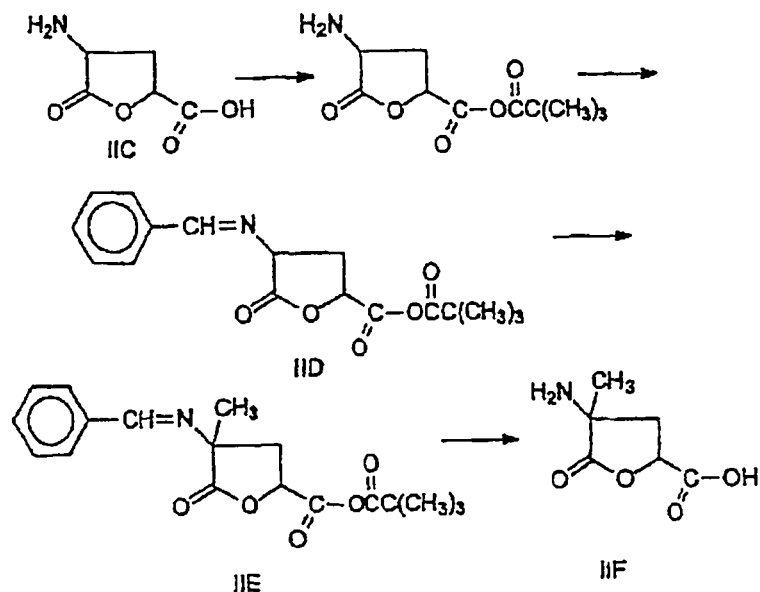
Cuando X es -CH₂ -, se hace reaccionar una piperidina-2,6-diona de Fórmula II con benzoato de alquilo disustituído de Fórmula IIIA:



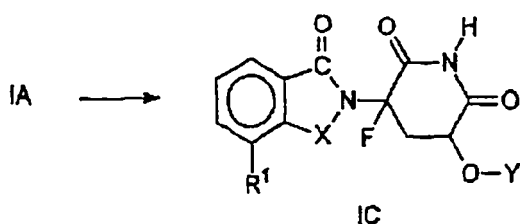
Los compuestos de las Fórmulas III y IIIA son conocidos. Los compuestos de Fórmula II en la que R^{2'} es hidrógeno pueden prepararse tratando una lactona protegida con amino de ácido 2-amino-4-hidroxiglutarico de Fórmula IIA con amoníaco en metanol, para dar la correspondiente 2-amino-4-hidroxi-4-carboxibutanamida protegida de Fórmula IIB que después se somete a ciclización en ácido acético:



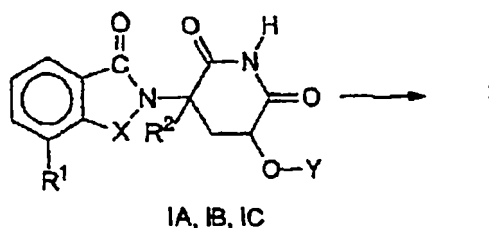
Cuando R^{2'} es alquilo, puede ser introducido tratando la lactona de Fórmula IIA con dos equivalentes de una base fuerte, como por ejemplo n-butil litio, para formar el dianión, y sometiendo después a alquilación, por ejemplo con yoduro de metilo. Alternativamente, la lactona no protegida IIC se convierte en el *t*-butil éster, que a su vez se trata con benzaldehído para formar la amidina IID. El tratamiento de la amidina con una base y un haluro de alquilo tiene por resultado la alquilación del átomo de carbono α en el compuesto IIE, y el subsiguiente tratamiento con ácido segmenta tanto el *t*-butil éster como la amidina, dando el producto intermedio IIF, que puede después se reprotégido como el derivado benciloxicarbonilo.



Cuando R² es halógeno, como por ejemplo fluoro, puede ser introducido tratando un compuesto de Fórmula IA o IB con sodio bis(trimetilsilil)amida y N-fluorobencenosulfonimida:



La eliminación del grupo protector Y puede conseguirse mediante una hidrólisis apropiada; p. ej. tratamiento con ácido p-toluenosulfónico para segmentar un grupo alcanoiloxi.



Como es evidente de lo que antecede, frecuentemente es ventajoso utilizar grupos protegidos que incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos funcionales convertibles en el grupo deseado. Los grupos protectores utilizados en la presente invención denotan grupos que generalmente no se encuentran en los compuestos terapéuticos finales, sino que son introducidos intencionadamente en alguna etapa de la síntesis con el fin de proteger grupos que de otra forma podrían ser alterados en el curso de las manipulaciones químicas. Tales grupos protectores se eliminan o se convierten en el grupo deseado en una etapa posterior de la síntesis, y los compuestos que llevan tales grupos protectores son por tanto de importancia principalmente como productos químicos intermedios (aun cuando algunos derivados muestran también actividad biológica). En consecuencia, la estructura precisa del grupo protector no es crítica. Numerosas reacciones para la formación y la eliminación de tales grupos protectores se describen en varias obras estándar entre las que se incluyen, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973; Greene, Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, N. Y., 1981; "The Peptides", Vol. I, Schröder and Lubke, Academic Press, Londres y Nueva York, 1965; "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4ª Edición, Vol. 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, cuyas descripciones se incorporan al presente texto como referencia.

Un grupo amino puede entonces ser protegido como una amida utilizando un grupo acilo que sea eliminable selectivamente bajo condiciones suaves, especialmente formilo, un grupo alcanoil inferior que está ramificado en posición 1 o α respecto del grupo carbonilo, en particular alcanoil terciario tal como pivaloil, o un grupo alcanoil inferior que está sustituido en posición α respecto del grupo carbonilo, como por ejemplo trifluoroacetilo.

Si un grupo carboxi requiere protección, puede ser convertido en un éster que sea eliminable selectivamente bajo condiciones suficientemente suaves para no romper la estructura deseada de la molécula, especialmente un éster de alquilo inferior de 1 a 12 átomos de carbono, tal como metilo o etilo, y en particular uno que esté ramificado en la posición 1 o α , tal como t-butilo; y tal éster de alquilo inferior sustituido en la posición 1 o 2 con (i) alcoxi inferior, tal como, por ejemplo, metoximetilo, 1-metoxietilo y etoximetilo, (ii) alquiltio inferior, tal como, por ejemplo, metiltiometilo y 1-etiltioetilo; (iii) halógeno, tal como 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, y 2-yodoetoxycarbonilo; (iv) uno o dos grupos fenilo cada uno de los cuales puede ser no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido, por ejemplo, con alquilo inferior tal como terc-butilo, alcoxi inferior tal como metoxi, hidroxi, halo tal como cloro, y nitro, tal como, por ejemplo, bencilo, 4-nitrobencilo, difenilmetilo, di-(4-metoxifenil)metilo; o (v) aroilo, tal como fenacilo. Un grupo carboxi puede también ser protegido en forma de grupo sililo orgánico tal como trimetilsililetilo o tri-(alquilo inferior) sililo, como por ejemplo tri-metilsililoxycarbonilo.

Cuando R^1 es amino, las reacciones descritas en el presente texto pueden realizarse con productos intermedios en los que R^1 es un grupo nitro, siendo entonces el grupo nitro reducido catalíticamente (hidrogenado) dando una amina. De un modo similar cuando R^1 es un derivado de un grupo amino, tal como N-acilamino o N-alquilamino, puede formarse a partir del correspondiente compuesto amino no sustituido.

Los compuestos contienen dos centros de quiralidad (señalados con * en las fórmulas) y por tanto pueden existir como enantiómeros y diastereoisómeros. Los compuestos pueden ser administrados sustancialmente como un isómero quiralmente puro (S,S)-, (S,R)-, (R,R)- o (R,S)-, o como mezclas de dos o más de estos isómeros, y todos están dentro del alcance de la presente invención. Pueden usarse mezclas tal cual o pueden ser separadas mecánicamente en sus isómeros individuales como por ejemplo mediante cromatografía usando un absorbente quiral. Alternativamente, los isómeros individuales pueden prepararse en forma quiral o separarse químicamente de una mezcla formando sales con un ácido quiral, o tener tal como los enantiómeros individuales del ácido 10- canforsulfónico, ácido canfórico, ácido bromocanfórico, ácido metoxiacético, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidona-5-carboxílico, y similares, y después liberando una o ambas bases resueltas, opcionalmente repitiendo el proceso, para obtener una de ellas o las dos, sustancialmente libres de la otra; es decir, en una forma que tiene una pureza óptica de más del 95%.

La inhibición del TNF α y el NF κ B por estos compuestos puede ser ensayada convenientemente usando métodos conocidos en la técnica, p. ej. inmunoensayo enzimático, radioinmunoensayo, inmunoelectroforesis, marcado de afinidad, etc., de los que son típicos los que siguen.

Las PBMC de donantes normales se obtienen mediante centrifugación de Ficoll-Hipaque por gradiente de densidad. Las células se cultivan en RPMI suplementado con 10% de suero AB+, L-glutamina 2 mM, 100 U/mL de penicilina y 100 mg/mL de estreptomicina.

Los compuestos de ensayo se disuelven en dimetilsulfóxido (Sigma Chemical), se hacen más diluciones en RPMI suplementado. La concentración final en dimetilsulfóxido en presencia o en ausencia de fármaco en las suspensiones de PBMC es 0,25% en peso. Los compuestos de ensayo se analizan en diluciones semilogarítmicas empezando por 50 mg/mL. Los compuestos de ensayo se añaden a PBMC (10^6 cells/mL) en placas de 96 pocillos, una hora antes de la adición de LPS.

Las PBMC (10^6 células/mL) en presencia o en ausencia de compuesto de ensayo son estimuladas mediante tratamiento con 1 mg/mL de LPS de *Salmonella minnesota* R595 (List Biological Labs, Campbell, CA). Después se incuban las células a 37°C durante 18 a 20 horas. Los sobrenadantes se recogen y se analizan en ellos inmediatamente los niveles de TNF α , o se guardan congelados a -70°C (durante no más de 4 días) hasta su análisis.

La concentración de TNF α en el sobrenadante se determina mediante kits de ELISA de TNF α humano (ENDOGEN, Boston, Mass.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Los compuestos pueden ser usados, bajo la supervisión de profesionales cualificados, para inhibir los efectos indeseables del TNF α y el NF κ B. Los compuestos pueden ser administrados por vía oral, rectal o parenteral, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos entre los que se incluyen antibióticos, esteroides, etc., a un mamífero en necesidad de tratamiento. Las formas de dosificación oral incluyen comprimidos, cápsulas, grageas y formas farmacéuticas prensadas de forma similar. Pueden usarse soluciones salinas isotónicas que contienen de 20 a 100 miligramos/mililitro para administración parenteral, incluyendo las vías de administración intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial. La administración rectal puede realizarse mediante el empleo de supositorios formulados a partir de vehículos convencionales tales como la manteca de cacao.

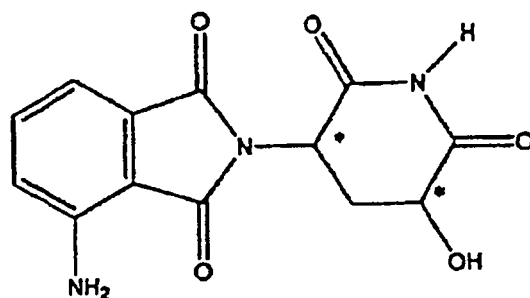
Los regímenes de dosificación han de ser valorados para la indicación en particular, la edad, el peso, y el estado físico general del paciente, y la respuesta deseada, pero generalmente las dosis serán de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 miligramos/día según se necesite, en administración diaria simple o múltiple. En general, puede copiarse un régimen de tratamiento inicial de uno que se sabe que es eficaz para interferir la actividad del TNF α para otros estados patológicos mediados por TNF α por los compuestos de la presente invención. Los individuos tratados serán revisados regularmente en relación con el número de células T y la relación T4/T8, y/o medidas de viremia tales como los niveles de transcriptasa inversa o proteínas víricas, y/o en cuanto a la progresión de problemas asociados con una enfermedad mediada por citocina, tal como caquexia o degeneración muscular. Si no se observan efectos después de un régimen normal de tratamiento, se aumenta la cantidad de agente de interferencia de la actividad de citocina, p. ej. en un cincuenta por ciento a la semana.

Los compuestos pueden también ser usados tópicamente en el tratamiento o la profilaxis de estados patológicos tópicos mediados o exacerbados por una producción excesiva de TNF α , tales como infecciones virales, por ejemplo las causadas por los virus herpes o conjuntivitis viral, soriasis, otros trastornos y enfermedades cutáneas, etc. Los compuestos pueden también ser usados en el tratamiento veterinario de mamíferos distintos de las personas, en necesidad de prevención o inhibición de la producción de TNF α . Las enfermedades mediadas por TNF α para tratamiento, terapéuticamente o profilácticamente, en animales incluyen estados patológicos tales como los señalados anteriormente, pero en particular las infecciones virales. Los ejemplos incluyen el virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, virus visna, y virus maedi, así como otros lentivirus.

En el presente texto se describen varios métodos de tratamiento entre los que se incluye el método de reducir o inhibir los niveles indeseables de TNF α , el método de reducir o inhibir los niveles indeseables de metaloproteinasas de matriz, el método de tratamiento de la angiogénesis indeseable, el método de tratamiento del cáncer, el método de tratamiento de la enfermedad inflamatoria, el método de tratamiento de la enfermedad autoinmunitaria, el método de tratamiento de la artritis, el método de tratamiento de la artritis reumatoide, el método de tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, el método de tratamiento de la enfermedad de Crohn, el método de tratamiento de úlceras aftosas, el método de tratamiento de la caquexia, el método de tratamiento de la enfermedad del injerto contra el anfitrión, el método de tratamiento del asma, el método de tratamiento del síndrome disneico del adulto, y el método de tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, administrando a un mamífero una cantidad efectiva de un isómero (R) o (S) sustancialmente puro quiralmente, de un compuesto de Fórmula I o una mezcla de esos isómeros. Aunque estos métodos pueden solaparse, también pueden diferir en términos de método de administración, nivel de dosis, régimen de dosificación (tal como dosis únicas o múltiples), y agentes terapéuticos administrados al mismo tiempo.

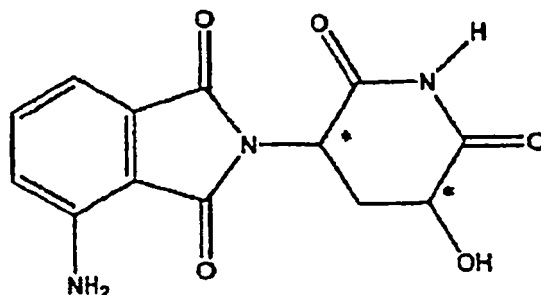
La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dosis farmacéuticamente efectiva de un compuesto que es

(i) un compuesto sustancialmente puro diaestereoméricamente y enantioméricamente, de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto que es susceptible de protonación, o bien

(ii) un compuesto de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto que es susceptible de protonación, como mezcla de dos o más isómeros cualquiera, y al menos un excipiente o diluyente aceptable farmacéuticamente.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser tipificadas por formas de dosificación oral que incluyen comprimidos, cápsulas, grageas y formas farmacéuticas prensadas con una forma similar, que contienen de 1 a 100 mg de fármaco por dosis unitaria. Pueden formularse mezclas que contienen de 20 a 100 mg/mL para administración parenteral, que incluye las vías de administración intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial. La administración rectal puede efectuarse mediante el empleo de supositorios formulados a partir de vehículos convencionales tales como la manteca de cacao.

En la preparación de las composiciones farmacéuticas, normalmente los ingredientes activos se mezclan con un diluyente, o se diluyen mediante un excipiente, o se introducen dentro de un vehículo de este tipo que puede estar en forma de cápsula o bolsita. Cuando el excipiente sirve de diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Así pues, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina dura o blanda, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma acacia, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil celulosa, las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxibenzoatos, agentes edulcorantes o agentes saborizantes.

Las composiciones se formulan preferentemente en formas de dosificación unitaria, que suponen unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitaria, o una fracción predeterminada de una dosis unitaria a administrar, en régimen de dosis única o múltiple, a sujetos humanos y a otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las composiciones pueden ser formuladas para que proporcionen una liberación del ingrediente activo inmediata, mantenida o retardada después de su administración al paciente, empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los ejemplos que siguen servirán para tipificar mejor la naturaleza de esta invención, pero no deben considerarse como una limitación del alcance de la misma, alcance que se define tan solo por medio de las reivindicaciones anexas.

Ejemplo de Referencia 1

*2-(5-Hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)-4-metilisoindolin-1,3-diona*5 A. *3-(4-Metil-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina*

Una mezcla de 2,6-dioxo-3-benciloxycarboniloamino-5-acetoxipiperidina (9 g, 28,2 mmoles) (U. Teubert *et al*, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* (1998) 7-12) y Pd/C (10%, 0,9 g) en ácido acético (90 mL) se agita bajo hidrógeno (3,45 a 4,15 bares) durante 3 horas. La suspensión se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con ácido acético. Se añade al filtrado anhídrido 3-metilftálico (4,56 g, 28,2 mmoles) y esta mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 3-(4-metil-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina, que puede purificarse más intensamente mediante cromatografía en columna.

15 B. *2-(5-Hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)-4-metilisoindolin-1,3-diona*

Una solución de 3-(4-metil-1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (1 g, 3,5 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,33 g, 1,8 mmoles) en metanol (10 mL) se calienta a reflujo durante 5 horas. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 2-(5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)-4-metilisoindolin-1,3-diona. El producto puede purificarse más intensamente mediante cromatografía en columna.

Ejemplo 2

*4-Amino-2-(5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1,3-diona*25 A. *Acetato de 5-(1,3-dioxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2,6-dioxo-5-piperidin-3-ilo*

A una mezcla de 2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-nitro-isoindol-1,3-diona (10,0 g, 33 mmoles) en ácido acético (200 mL) se añadió bromo (3 mL, 59 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 d. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido amarillo resultante se filtró. El sólido se agitó en una mezcla de acetona y hexano (1:1, 500 mL) durante 30 min. La suspensión se filtró para dar 2-(5-bromo-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-nitro-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanquecino (6,8 g, 54% de rendimiento). Una mezcla de 2-(5-bromo-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-nitro-isoindol-1,3-diona (6,0 g, 16 mmoles) y acetato sódico (2,1 g, 26 mmoles) en DMF (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. El disolvente se eliminó bajo vacío para dar un sólido. El sólido se suspendió en tampón de pH 6 (60 mL) y bisulfito sódico (1,5 g) durante 5 h, se filtró y se lavó con agua (100 mL) y después se suspendió en una mezcla de acetona y hexano (1:1, 100 mL). La suspensión se filtró y se lavó con hexano (50 mL) para dar acetato de 5-(1,3-dioxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2,6-dioxo-piperidin-3-ilo en forma de un sólido blanquecino (3,7 g, 65% de rendimiento).

40 B. *Acetato de cis 5-(4-amino-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2,6-dioxo-piperidin-3-ilo*

Una mezcla de 5-(4-amino-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2,6-dioxo-piperidin-3-il éster de ácido acético (3,4 g, 9,4 mmoles) y Pd/C (340 mg, 10%) en metanol (340 mL) se agitó bajo hidrógeno en un aparato Pan Shaker durante 21 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con metanol (100 mL) y con acetona (250 mL). Los filtrados reunidos se evaporaron bajo vacío para dar un sólido. El sólido se suspendió en metanol (30 mL) durante 2 h, se filtró y el sólido se lavó con metanol para dar acetato de cis 5-(4-amino-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2,6-dioxo-piperidin-3-ilo en forma de un sólido amarillo (2,0 g, 64% de rendimiento); p. de f. 220-223°C.

50 C. *4-Amino-2-(5-hidroxi-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona*

Una mezcla de 5-(4-amino-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2,6-dioxo-piperidin-3-il éster de ácido acético (1,5 g, 4,5 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,46 g, 2,4 mmoles) en metanol (50 mL) se calentó a reflujo durante 22 h. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (2 x 30 mL) para dar 4-amino-2-(5-hidroxi-2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido amarillo (1,0 g, 79% de rendimiento); p. de f. 285-287°C.

Ejemplo de Referencia 3

*4-Nitro-2-(5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1-ona*60 A. *3-(4-Nitro-1-oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina*

Una solución de 2,6-dioxo-3-benciloxycarboniloamino-5-acetoxipiperidina (9 g, 28,2 mmoles) y Pd/C (10%, 0,9 g) en ácido acético (90 mL) se agita bajo hidrógeno (3,45 a 4,15 bares) durante 3 horas. La suspensión se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con ácido acético, y después se elimina el disolvente bajo vacío. El residuo, trietilamina (2,9 g, 28 mmoles), y 2-bromometil-3-nitrobenzoato de metilo (7,7 g, 28,2 mmoles) en dimetilformamida (100 mL) se calienta a 80°C durante 18 horas. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 3-(4-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxi-piperidina que puede purificarse más intensamente mediante cromatografía en columna.

ES 2 324 174 T3

B. 4-Nitro-2-(5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1-ona

Una solución of 3-(4-nitro-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (0,96 g, 3,5 mmoles) ácido p-toluenosulfónico (0,33 g, 1,8 mmoles) en metanol (10 mL) se calienta a reflujo durante 5 horas. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 4-nitro-2-(5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1-ona, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

Ejemplo de Referencia 4

4-Amino-2-(5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1-ona

A. 3-(4-Amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina

Una solución de 3-(4-nitro-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (0,9 g, 3,1 mmoles) y Pd/C (10%, 0,1 g) en metanol (100 mL) se agita bajo hidrógeno (3,45 a 4,15 bares) durante 3 horas. La suspensión se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con metanol para dar 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

B. 4-Amino-2-(5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1-ona

Una solución de 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (0,96 g, 3,5 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,33 g, 1,8 mmoles) en metanol (10 mL) se calienta a reflujo durante 5 horas. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 4-amino-2-(5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1-ona, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

Ejemplo de Referencia 5

3-[1,3-Dioxo-4-benzamidoisoindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-hidroxipiperidina

A. 3-[1,3-Dioxo-4-benzamidoisoindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-acetoxi-piperidina

Una solución agitada de 3-(4-amino-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (1 g, 3,5 mmoles) y cloruro de benzoílo (0,5 g, 3,5 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se calienta a reflujo durante 1 hora. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 3-[1,3-dioxo-4-benzoilaminoisoindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

B. 3-[1,3-Dioxo-4-benzamidoisoindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-hidroxipiperidina

Una solución de 3-[1,3-dioxo-4-benzamidoisoindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (1,36 g, 3,5 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,33 g, 1,8 mmoles) en metanol (20 mL) se calienta a reflujo durante 5 horas. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 3-[1,3-dioxo-4-benzamidoisoindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-hidroxi piperidina que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

Ejemplo de Referencia 6

3-[4-(2-Furilcarbonilamino)-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-hidroxipiperidina

A. 3-[4-(2-Furilcarbonilamino)-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina

Una solución de 3-(4-amino-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (1 g, 3,5 mmoles) y cloruro de 2-furonilo (0,46 g, 3,5 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se calienta a reflujo durante 1 hora. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 3-[4-(2-furil-carbonilamino)-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

B. 3-[4-(2-Furilcarbonilamino)-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-hidroxipiperidina

Una solución de 3-[4-(2-furilcarbonilamino)-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (1,33 g, 3,5 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,33 g, 1,8 mmoles) en metanol (20 mL) se calienta a reflujo durante 5 horas. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 3-[4-(2-furilcarbonilamino)-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-hidroxipiperidina, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

Ejemplo de Referencia 7

*3-[4-Metoxiacetilamino-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-hidroxipiperidina*5 A. *3-[4-Metoxiacetilamino-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina*

Una solución de 3-(4-amino-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (1 g, 3,5 mmoles) y cloruro de metoxiacetilo (0,38 g, 3,5 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se calienta a reflujo durante 1 hora. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 3-[4-(2-metoxiacetilamino)-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

B. *3-[4-Metoxiacetilamino-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-hidroxipiperidina*

15 Una solución de 3-[4-metoxiacetilamino-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (1,26 g, 3,5 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,33 g, 1,8 mmoles) en metanol (20 mL) se calienta a reflujo durante 5 horas. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 3-[4-metoxiacetilamino-1,3-dioxoisindolin-2-il]-2,6-dioxo-5-hidroxipiperidina que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

Ejemplo de Referencia 8

3-(4-Fur-2-ilmetilamino-1,3-dioxoisindolin-2-il)-5-hidroxipiperidina-2,6-diona

25 Una solución de 3-(4-amino-1,3-dioxoisindolin-2-il)-5-hidroxipiperidina-2,6-diona (0,82 g, 3,0 mmoles) y 2-furaldehído (0,34 g, 3,5 mmoles) en ácido acético (10 mL) se calienta a reflujo durante 4 horas. A la mezcla se añade borohidruro sódico (130 mg, 3,5 mmoles) a temperatura ambiente y esta mezcla se mantiene durante 18 horas. La mezcla se elabora para dar 3-(4-fur-2-ilmetilamino-1,3-dioxoisindolin-2-il)-5-hidroxipiperidina-2,6-diona, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

Ejemplo de Referencia 9

3-(4-Fur-2-ilmetilamino-1-oxoisindolin-2-il)-5-hidroxipiperidina-2,6-diona

35 Una solución de 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-5-hidroxipiperidina-2,6-diona (0,82 g, 3,0 mmoles) y 2-furaldehído (0,34 g, 3,5 mmoles) en ácido acético (10 mL) se calienta a reflujo durante 4 horas. A la mezcla se añade borohidruro sódico (130 mg, 3,5 mmoles) a temperatura ambiente y esta mezcla se mantiene durante 18 horas. La mezcla se elabora para dar 3-(4-fur-2-ilmetilamino-1-oxoisindolin-2-il)-5-hidroxipiperidina-2,6-diona que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

Ejemplo de Referencia 10

45 *4-Nitro-2-(3-fluoro-5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1,3-diona*A. *1-terc-Butoxicarbonil-3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina*

50 A una suspensión agitada de 3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (2,5 g, 7,75 mmoles) y bicarbonato de di-terc-butilo (1,86 g, 8,52 mmoles) en 1,4-dioxano (30 mL) se añade DMAP (100 mg) a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 1-terc-butoxicarbonilo-3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna o recristalización.

55 A. *3-fluoro-3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina*

60 A una solución agitada de 1-terc-butoxicarbonil-3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (2,0 g, 4,3 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se añade bis(trimetilsilil)amida sódica (4,3 mL, 4,3 mmol, 1,0 M) en tetrahidrofurano a -78°C. Al cabo de 10 a 30 minutos, se añade a la mezcla N-fluorobencenosulfonimida (1,1 g, 4,3 mmoles). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y el disolvente se elimina bajo vacío. El residuo se agita con acetato de etilo (10 mL) y ácido clorhídrico (10 mL, 1N) durante 1 hora, se separa la capa orgánica, y el disolvente se elimina bajo vacío para dar 3-fluoro-3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

ES 2 324 174 T3

B. 4-Nitro-2-(3-fluoro-5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1,3-diona

Una solución de 3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fluoro-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (1 g, 2,9 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,28 g, 1,5 mmoles) en metanol (10 mL) se calienta a reflujo durante 5 h. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 4-nitro-2-(3-fluoro-5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1,3-diona, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

Ejemplo de Referencia 11

4-Amino-2-(3-fluoro-5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1,3-diona

A. 3-(4-Amino-1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fluoro-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina

Una solución de 3-fluoro-3-(4-nitro-1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (1,0 g, 2,6 mmoles) y Pd/C (10%, 0,1 g) en metanol (100 mL) se agita bajo hidrógeno (3,45 a 4,15 bares) durante 3 horas. La suspensión se filtra a través de un lecho de Celite y se lava con metanol para dar 3-(4-amino-1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fluoro-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

B. 4-Amino-2-(3-fluoro-5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)-isoindolin-1,3-diona

Una solución de 3-(4-amino-1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fluoro-2,6-dioxo-5-acetoxipiperidina (1 g, 2,9 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (0,28 g, 1,5 mmoles) en metanol (10 mL) se calienta a reflujo durante 5 h. El disolvente se elimina bajo vacío para dar 4-amino-2-(3-fluoro-5-hidroxi-2,6-dioxopiperid-3-il)isoindolin-1,3-diona, que se purifica más intensamente mediante cromatografía en columna.

Ejemplo 12

Pueden prepararse comprimidos, cada uno de los cuales contiene 50 mg de 2-(2,6-dioxo-3-hidroxipiperidin-5-il)-4-aminoisoindolin-1,3-diona, de la manera siguiente:

Constituyentes (para 1000 comprimidos)

2-(2,6-dioxo-3-hidroxipiperidin-5-il)-4-amino-isoindolin-1,3-diona	50,0 g
lactosa	50,7 g
almidón de trigo	7,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnesio	1,8 g
agua desmineralizada	q.s.

Los ingredientes sólidos se hacen pasar primero a través de un tamiz de 0,6 mm de anchura de malla. Después se mezclan el ingrediente activo, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 mL de agua, y esta suspensión se añade a una solución hirviendo del polietilenglicol en 100 mL de agua. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granula, si es necesario con adición de agua. El granulado se seca durante la noche a 35°C, se hace pasar a través de un tamiz de 1,2 mm de anchura de malla y se prensa formando comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavos en ambos lados.

ES 2 324 174 T3

Ejemplo de Referencia 13

Pueden prepararse comprimidos, cada uno de los cuales contiene 100 mg de 2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-piperidin-5-il)-4-aminoisoindolin-1-ona, de la manera siguiente:

Constituyentes (para 1000 comprimidos)

2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-piperidin-5-il)-4-metilaminoisoindolin-1-ona	100,0 g
lactosa	100,0 g
almidón de trigo	47,0 g
estearato de magnesio	3,0 g

Todos los ingredientes sólidos se hacen pasar primero a través de un tamiz de 0,6 mm de anchura de malla. Después se mezclan el ingrediente activo, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 40 mL de agua, y esta suspensión se añade a 100 mL de agua hirviendo. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y la mezcla se granula, si es necesario con adición de agua. El granulado se seca durante la noche a 35°C, se hace pasar a través de un tamiz de 1,2 mm de anchura de malla y se prensa formando comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavos en ambos lados.

Ejemplo de Referencia 14

Pueden prepararse comprimidos para masticar, cada uno de los cuales contiene 75 mg de 2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-5-metil-piperidin-5-il)-4-metil-isoindolin-1,3-diona, de la manera siguiente:

Composición (para 1000 comprimidos)

2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-5-metilpiperidin-5-il)-4-metilisoindoline-1,3-diona	75,0 g
manitol	230,0 g
lactosa	150,0 g
talco	21,0 g
glicina	12,5 g
ácido esteárico	10,0 g
sacarina	1,5 g
solución al 5% de gelatina	q.s.

Todos los ingredientes sólidos se hacen pasar primero a través de un tamiz de 0,25 mm de anchura de malla. El manitol y la lactosa se mezclan, se granulan con la adición de solución de gelatina, se hacen pasar a través de un tamiz de 2 mm de anchura de malla, se secan a 50°C y se hacen pasar de nuevo a través de un tamiz de 1,7 mm de anchura de malla. La 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-3-ftalimidopropionamida, la glicina y la sacarina se mezclan cuidadosamente, se añaden el granulado de manitol y de lactosa, el ácido esteárico y el talco, y el conjunto de mezcla intensamente y se prensa para formar comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro, que son cóncavos en ambos lados y tienen una muesca de rotura en el lado superior.

ES 2 324 174 T3

Ejemplo de Referencia 15

Pueden prepararse comprimidos, cada uno de los cuales contiene 10 mg de 2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-piperidin-5-il)-4-aminoisoindolin-1-ona, de la manera siguiente:

Composición (para 1000 comprimidos)

2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-piperidin-5-il)-4-amino-isoindolin-1-one	10,0 g
lactosa	328,5 g
almidón de maíz	17,5 g
polietilenglicol 6000	5,0 g
talco	25,0 g
estearato de magnesio	4,0 g
agua desmineralizada	q.s.

Los ingredientes sólidos se hacen pasar primero a través de un tamiz de 0,6 mm de anchura de malla. Después se mezclan íntimamente el ingrediente activo de imida, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y la mitad del almidón. La otra mitad del almidón se suspende en 65 mL de agua, y esta suspensión se añade a una solución hirviendo del polietilenglicol en 260 de agua. La pasta resultante se añade a las sustancias pulverulentas y el conjunto se mezcla y se granula, si es necesario con adición de agua. El granulado se seca durante la noche a 35°C, se hace pasar a través de un tamiz de 1,2 mm de anchura de malla y se prensa formando comprimidos de aproximadamente 10 mm de diámetro que son cóncavos en ambos lados y tienen una muesca de rotura en el lado superior.

Ejemplo de Referencia 16

Pueden prepararse cápsulas de gelatina rellenas en seco, cada uno de las cuales contiene 100 mg de 2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-5-fluoropiperidin-5-il)-4-aminoisoindolin-1-ona, de la manera siguiente:

Composición (para 1000 comprimidos)

2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-5-fluoropiperidin-5-il)-4-aminoisoindolin-1-ona	100,0 g
celulosa microcristalina	30,0 g
lauril sulfato sódico	2,0 g
estearato de magnesio	8,0 g

El lauril sulfato sódico se tamiza en la 2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-5-fluoropiperidin-5-il)-4-aminoisoindolin-1-ona a través de un tamiz de 0,2 mm de anchura de malla, y los dos componentes se mezclan íntimamente durante 10 minutos. Después se añade la celulosa microcristalina a través de un tamiz de 0,9 mm de anchura de malla y el conjunto se mezcla íntimamente de nuevo durante 10 minutos. Finalmente, se añade el estearato de magnesio a través de un tamiz de 0,8 mm de anchura y, después de mezclar durante otros 3 minutos, la mezcla se introduce en porciones de 140 mg cada una, en cápsulas de gelatina rellenas en seco de tamaño 0 (alargadas).

ES 2 324 174 T3

Ejemplo de Referencia 17

Puede prepararse una solución al 0,2% para inyección o infusión, por ejemplo, de la manera que sigue:

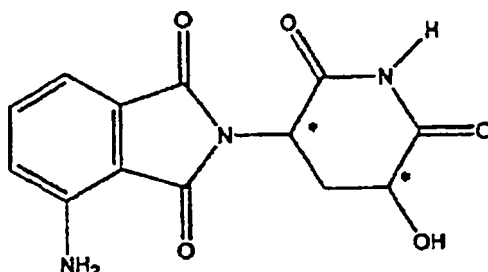
5	hidrocloruro de 2-(2,6-dioxo-3-hidroxi-	5,0 g
	piperidin-5-il)-4-aminoisoindolin-1-ona	
10	cloruro sódico	22,5 g
	tampón de fosfato pH 7,4	300,0 g
15	agua desmineralizada	hasta 2500,0 mL

Se disuelve hidrocloruro de 2-(2,6-dioxo-3-hidroxipiperidin-5-il)-4-aminoisoindolin-1-ona en 1000 mL de agua y se filtra por un microfiltro. Se añade la solución tampón y el conjunto se lleva a 2500 mL con agua. Para preparar formas unitarias de dosificación, se introducen porciones de 1,0 ó 2,5 mL cada una en ampollas de vidrio (cada una de las cuales contiene respectivamente 2,0 o 5,0 mg de imida).

REIVINDICACIONES

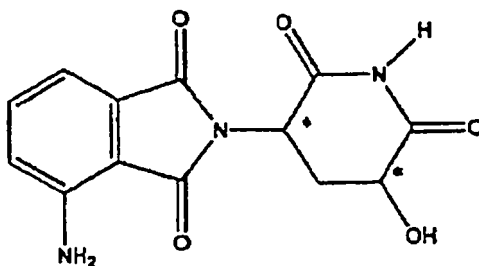
1. El uso de una cantidad efectiva de un compuesto que es:

(i) un compuesto sustancialmente puro diaestereoméricamente y enantioméricamente, de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, que es susceptible de protonación, o bien

(ii) un compuesto de fórmula:

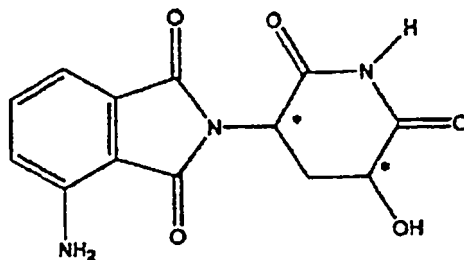


en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, que es susceptible de protonación, como mezcla de dos o más isómeros cualquiera,

en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición en un mamífero, en donde la enfermedad o condición está asociada con una infección viral o se elige entre el grupo que consiste en septicemia, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión por reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades fibróticas, rechazo de injertos, espondilitis reumatoide, osteoartritis, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por radiaciones y lesión alveolar hiperóxica.

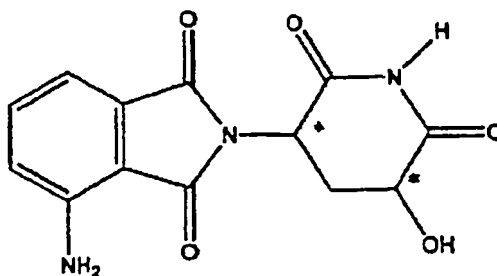
2. Un compuesto que es

(i) un compuesto sustancialmente puro diaestereoméricamente y enantioméricamente, de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, que es susceptible de protonación, o bien

(ii) un compuesto de fórmula:



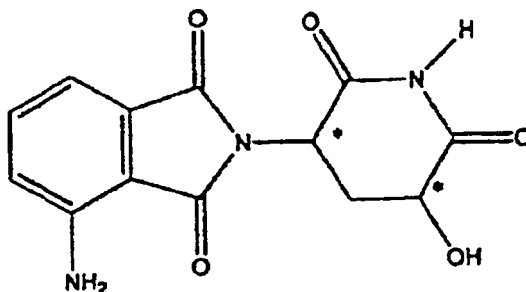
en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, que es susceptible de protonación, como mezcla de dos o más isómeros cualquiera,

para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición en un mamífero, en donde la enfermedad o condición está asociada con una infección viral o se elige entre el grupo que consiste en septicemia, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome septicémico, lesión por reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades fibróticas, rechazo de injertos, espondilitis reumatoide, osteoartritis, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, lesiones por radiaciones y lesión alveolar hiperóxica.

3. El uso según la reivindicación 1ª o el compuesto según la reivindicación 2ª, en donde el mamífero es un animal y la infección vírica es una infección por un virus elegido entre el grupo que consiste en virus de la inmunosuficiencia felina, virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, virus visna y virus maedi.

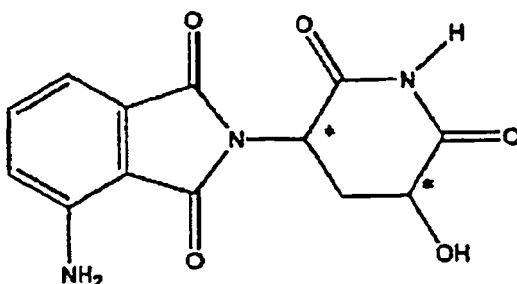
4. El uso de una cantidad efectiva de un compuesto que es:

(i) un compuesto sustancialmente puro diaestereoméricamente y enantioméricamente, de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, que es susceptible de protonación, o bien

(ii) un compuesto de fórmula:

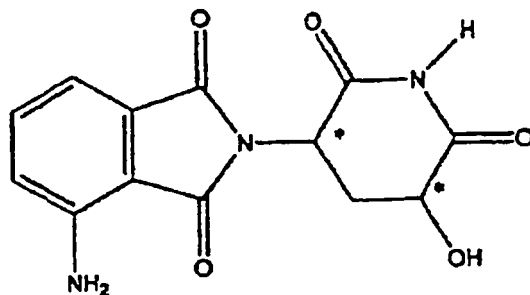


en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, que es susceptible de protonación, como mezcla de dos o más isómeros cualquiera,

en la preparación de una composición farmacéutica tópica para el tratamiento o la profilaxis de un estado patológico tópico asociado con niveles no deseables de $\text{TNF}\alpha$, en donde dicho estado patológico es soriasis o está asociado a una infección vírica.

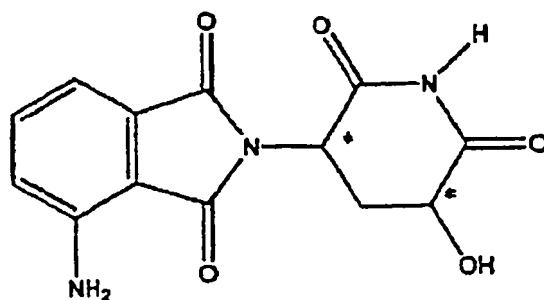
5. Un compuesto que es:

(i) un compuesto sustancialmente puro diaestereoméricamente y enantioméricamente, de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, que es susceptible de protonación, o bien

(ii) un compuesto de fórmula:



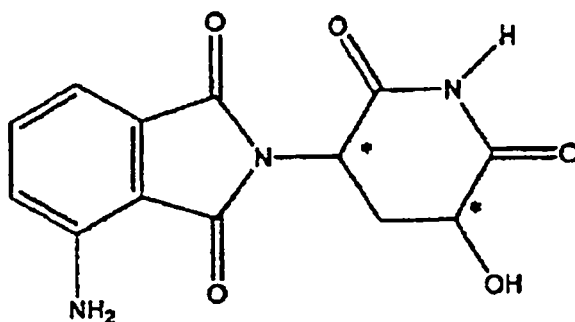
en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, que es susceptible de protonación, como mezcla de dos o más isómeros cualquiera,

para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un estado patológico tópico asociado con niveles no deseables de $\text{TNF}\alpha$, en donde dicho estado patológico es soriasis o está asociado a una infección vírica.

6. El uso o el compuesto según la reivindicación 4ª o 5ª, en donde dicho estado patológico asociado con una infección vírica es herpes o conjuntivitis vírica.

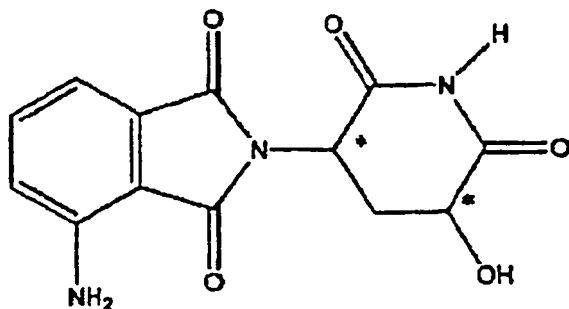
7. Una composición farmacéutica que comprende una dosis farmacéuticamente efectiva de un compuesto que es:

(i) un compuesto sustancialmente puro diaestereoméricamente y enantioméricamente, de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, que es susceptible de protonación, o bien

(ii) un compuesto de fórmula:



en la que los átomos de carbono señalados con * constituyen centros de quiralidad, o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, que es susceptible de protonación, como mezcla de dos o más isómeros cualquiera,

y al menos un excipiente o diluyente aceptable farmacéuticamente.

8. El uso, el compuesto o la composición según cualquiera de la reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto usado es el compuesto (i) en el que la configuración del carbono C-3 es (S) y la configuración del carbono C-5 es (S).

9. El uso, el compuesto o la composición según una cualquiera de la reivindicaciones 1^a a 7^a, en donde el compuesto usado es el compuesto (i) en el que la configuración del carbono C-3 es (S) y la configuración del carbono C-5 es (R).

10. El uso, el compuesto o la composición según una cualquiera de la reivindicaciones 1^a a 7^a, en donde el compuesto usado es el compuesto (i) en el que la configuración del carbono C-3 es (R) y la configuración del carbono C-5 es (S).

11. El uso, el compuesto o la composición según una cualquiera de la reivindicaciones 1^a a 7^a, en donde el compuesto usado es el compuesto (i) en el que la configuración del carbono C-3 es (R) y la configuración del carbono C-5 es (R).