



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 359**

51 Int. Cl.:
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00984269 .1**
96 Fecha de presentación : **13.12.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1242082**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.09.2002**

54 Título: **Métodos y composiciones para la prevención y tratamiento de aterosclerosis, restenosis y trastornos relacionados.**

30 Prioridad: **15.12.1999 US 170820 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.10.2009

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

72 Inventor/es: **Zeldis, Jerome, B.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 326 359 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

Métodos y composiciones para la prevención y tratamiento de aterosclerosis, restenosis y trastornos relacionados.

5 1. Introducción

Esta invención está dirigida a usos y composiciones para la prevención y tratamiento de todas las formas de aterosclerosis, incluyendo la aterosclerosis encontrada en los sistemas cardiovascular y renal. Más en particular, la presente invención se refiere a la prevención y/o reducción de la estenosis y restenosis por la administración de compuestos tales como talidomida, sus análogos, productos de hidrólisis, metabolitos, derivados y precursores de la talidomida. Compuestos que se pueden usar en los usos y composiciones de la invención típicamente son capaces de inhibir el factor de necrosis tumoral α (FNT- α). En otra realización, la presente invención está dirigida al revestimiento de dispositivos protésicos con estos compuestos para uso o implantación en un sujeto, preferiblemente un ser humano. Los dispositivos protésicos preferidos incluyen, por ejemplo, “stents” revestidos con los compuestos para la prevención y/o tratamiento de la restenosis.

2. Antecedentes de la invención

20 En 1994, había casi 1 millón de muertes debidas a enfermedad vascular en los Estados Unidos (dos veces más que del cáncer y 10 veces más que de accidentes). La enfermedad vascular puede afectar al cerebro, el corazón, los riñones, otros órganos vitales así como a las extremidades.

La enfermedad vascular más común y grave es la aterosclerosis. La aterosclerosis se caracteriza por un engrosamiento de la subíntima desigual (ateromas) de las arterias de tamaño medio, tales como las arterias coronarias, arterias mesentéricas, arterias renales y arterias carótidas y las grandes arterias tales como la aorta.

El desarrollo de lesiones ateroscleróticas implica la proliferación de constituyentes celulares de la pared de los vasos sanguíneos en respuesta a estímulos químicos de las plaquetas y monocitos derivados de la sangre. Esta proliferación de células en la pared del vaso puede conducir a estrechamiento de la luz del vaso. Además, las placas ateroscleróticas, las lesiones focales de la aterosclerosis, pueden ser sitios de formación de trombos o coágulos, hemorragia o ulceración que conduzcan a la interrupción del suministro de sangre del órgano suministrado por el vaso sanguíneo afectado, por ejemplo, la formación de trombos sobre una placa aterosclerótica en una arteria coronaria puede ocluir el vaso, privando a una porción del corazón de su suministro de sangre y, por tanto, causando muerte isquémica o infarto del músculo cardíaco. La placa aterosclerótica consiste en lípidos intracelulares y extracelulares, células de músculo liso, tejido conjuntivo y glicosaminoglicanos acumulados. La primera lesión detectable de la aterosclerosis es una estría grasa (que consiste en células espumosas cargadas de lípidos, que son macrófagos que han migrado como monocitos desde la circulación a la capa subendotelial de la íntima), que más tarde evoluciona en la placa fibrosa (que consiste en células de músculo liso de la íntima rodeadas por tejido conjuntivo y lípidos intracelulares y extracelulares).

La tasa de muerte de enfermedad de las arterias coronarias (“EAC”) es significativa, por ejemplo, las tasas de muerte entre los hombres blancos con edades de 25 hasta 34 años es alrededor de 1/10.000; a edad de 55 hasta 64, es casi 1/100. Esta relación con la edad puede ser debida al tiempo requerido para que se desarrollen las lesiones o a la duración de la exposición a factores de riesgo.

Los vasos ateroscleróticos se caracterizan por tener reducida la expansión sistólica y una propagación de la onda anormalmente rápida. Las arterias ateroscleróticas de personas con hipertensión también tienen elasticidad reducida, que se reduce más cuando se desarrolla la aterosclerosis.

50 Se han propuesto dos hipótesis principales para explicar la patogénesis de la aterosclerosis: la hipótesis del lípido y la hipótesis del daño endotelial crónico.

La hipótesis del lípido postula que una elevación de los niveles de las LDL en el plasma tiene como resultado la penetración de las LDL en la pared arterial, conduciendo a acumulación de lípidos en las células del músculo liso y en macrófagos (células espumosas). La LDL también aumenta la hiperplasia de la célula del músculo liso y la migración a la zona de la subíntima e íntima en respuesta a factores de crecimiento. La LDL se modifica u oxida en este ambiente y se vuelve más aterógena.

60 La hipótesis del daño endotelial crónico postula que el daño endotelial por diversos mecanismos produce pérdida de endotelio, adhesión de plaquetas al subendotelio, agregación de plaquetas al subendotelio, agregación de plaquetas, quimiotaxis de monocitos y células T linfocitos y liberación de factores de crecimiento derivados de plaquetas y derivados de monocitos que inducen la migración de células de músculo liso desde el medio a la íntima, donde se replican, sintetizan tejido conjuntivo y proteoglicanos y forman una placa fibrosa. Otras células (por ejemplo, macrófagos, células endoteliales, células de músculo liso arterial) también producen factores de crecimiento que pueden contribuir a la hiperplasia del músculo liso y a la producción de matriz extracelular.

La placa aterosclerótica crece generalmente lentamente y con el tiempo puede producir una grave estenosis (un estrechamiento del diámetro de la arteria) o puede progresar hasta la total oclusión arterial. Con el tiempo, la placa de vuelve calcificada. Algunas placas son estables, pero otras, especialmente aquellas ricas en lípidos y células inflamatorias (por ejemplo, macrófagos) y cubiertas por una fina cápsula fibrosa, pueden experimentar una fisura o ruptura espontánea, exponiendo el contenido de la placa a la sangre que fluye. Estas placas se consideran que son inestables o vulnerables y están más estrechamente asociadas con el comienzo de un suceso isquémico agudo. La placa rota estimula la trombosis, los trombos pueden producir embolia, rápidamente ocluyen la luz para precipitar un ataque cardíaco o un síndrome isquémico agudo, o gradualmente quedan incorporados a la placa, contribuyendo a su crecimiento paso a paso.

La aterosclerosis es característicamente silenciosa hasta que sobreviene una estenosis, trombosis, aneurisma o émbolo críticos. Inicialmente, los síntomas y signos reflejan una incapacidad del flujo sanguíneo hacia el tejido afectado que aumenta con la demanda (por ejemplo, angina o esfuerzo, claudicación intermitente). Los síntomas y signos comúnmente se desarrollan gradualmente a medida que el ateroma se mete lentamente en la luz del vaso. No obstante, cuando una arteria principal se ocluye de forma aguda, los resultados pueden ser graves, tales como, por ejemplo, infarto del músculo cardíaco, como se describe anteriormente.

La terapia tradicional para la prevención o inhibición de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares de la aterosclerosis está invirtiendo, hasta el punto posible, los factores de riesgo asociados con la aterosclerosis, tales como fumar cigarrillos, obesidad, niveles séricos anormales (niveles de colesterol de las LDL), hipertensión, diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia y, posiblemente, infección por *C. pneumoniae*. Por tanto, el tratamiento hasta la fecha se dirige generalmente a las complicaciones de la aterosclerosis, incluyendo la angina de pecho, el infarto de miocardio, las arritmias, el fallo cardíaco, el fallo renal, la embolia isquémica y la oclusión arterial periférica.

Además, la intervención vascular, incluyendo la angioplastia, la colocación de un “stent”, la aterectomía y el injerto se complican a menudo por la proliferación de células endoteliales y del músculo liso dando como resultado la restenosis o reobstrucción de la arteria. Esto puede ser debido al daño celular endotelial producido por el propio tratamiento. El tratamiento de la restenosis a menudo implica una segunda cirugía de angioplastia o derivación (bypass). Los inconvenientes de tal tratamiento son obvios, incluyendo el riesgo de repetir la restenosis.

Por ejemplo, la angioplastia implica la inserción de un catéter con un globo en la punta en la arteria en el sitio de una lesión aterosclerótica parcialmente obstructiva. El inflado del globo está destinado a romper la íntima y la media y dilatar la obstrucción. Alrededor del 20 al 30% de las obstrucciones se vuelven a ocluir en sólo unos pocos días o semanas. Elchaninoff *et al.*, *Balloon Angioplasty For In-Stent Restenosis*, 1998, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 32(4): 980-984. El uso de “stents” reduce la tasa de reoclusión, no obstante, un porcentaje significativo continúa dando como resultado la restenosis. La tasa de estenosis después de la angioplastia depende de varios factores, incluyendo la longitud de la placa. Las tasas de estenosis varían desde 10% hasta 35%, dependiendo de los factores de riesgo presentes. Además, la angiografía repetida un año después revela una luz aparentemente normal en sólo alrededor del 30% de los vasos que sufrieron el procedimiento.

En términos de mecanismo biológico y de las características que conducen a la restenosis, la acumulación de matriz extracelular que contiene colágeno y proteoglicanos en asociación con células de músculo liso caracteriza tanto el ateroma como la lesión hiperplásica arterial que conducen a restenosis después del daño del globo o la angioplastia clínica. Algo del retraso en el estrechamiento de la luz con respecto a la proliferación de las células de músculo liso puede resultar de la elaboración continuada de materiales de matriz por células de músculo liso de la neointima. Varios mediadores pueden alterar la síntesis de matriz por células de músculo liso *in vivo*. Para la restenosis se ha propuesto un “mecanismo en cascada”. En este modelo, el estímulo dañino induce la expresión de citoquinas que estimulan el crecimiento, tales como la interleuquina 1 y el factor de necrosis tumoral. Libby *et al.*, *Cascade Model of Restenosis*, 1992, *Circulation* 86(6): III-47-III-52.

Más específicamente, la trombosis local aguda, la coagulación de la sangre y/o el daño mecánico parecen activar la expresión de citogén por macrófagos y/o células de músculo liso dentro de la placa. Esta expresión de citoquina aguda provoca el factor de crecimiento secundario, automantenido y continuado de autocrina y paracrina y la expresión de citoquina por células de la lesión incluyendo leucocitos. Por ejemplo, tanto las células endoteliales vasculares como las de músculo liso pueden expresar genes con codificación de ambas isoformas de la citoquina multipotente IL-1. Las células de músculo liso también pueden expresar el gen con codificación de FNT- α . Las células endoteliales activadas y las células de músculo liso elaboran ambas el activador IL-6 de las células B y T. El IL-6 responde de casi el 4% de las proteínas recientemente sintetizadas secretadas por las células de músculo liso estimuladas por IL-1. Las células de la pared vascular humana también producen la proteína-1 quimioatrayente de monocitos y activadora quimioatrayente de monocitos (PQM-1)/JE (también conocida como factor quimioatrayente y activador de macrófagos) y el factor de diferenciación y activación de monocitos FECM (un factor estimulador de colonias de macrófagos).

Se han intentado diversas terapias para tratar o prevenir la restenosis. Por ejemplo, se ha informado de que, puesto que los metabolitos oxidantes puede inducir reacciones en cadena que pueden conducir a la restenosis, se estudiaron multivitaminas que tuvieran propiedades antioxidantes (30.000 UI de betacaroteno, 500 mg de vitamina C y 700 UI de vitamina E) y/o probucol (500 mg). Fueron administrados dos veces al día durante cuatro semanas antes y seis meses

después de la angioplastia. Tardif *et al.*, *N. Engl. J. Med.*: 337(6); 365-72 (1997). Las vitaminas antioxidantes solas no tuvieron efecto. El probucol redujo la tasa de restenosis después de la angioplastia en casi 50%. No obstante, el probucol ha sido retirado del mercado de Estados Unidos por reducir los niveles de colesterol de las HDL y causar perturbaciones del ritmo cardiaco que pueden conducir a arritmias peligrosas.

Igualmente, se han estudiado la irradiación intracoronaria durante la angioplastia y la implantación de “stent” para reducir los casos de restenosis. Las limitaciones incluyen, por ejemplo, el manejo de “stents” llenos con líquido radiactivo (Re 188-renio radiactivo). Además, los estudios muestran que esta estrategia puede necesitar ser hecha a medida para el diseño del “stent” para la distribución apropiada para la absorción y la dispersión de los emisores beta.

Claramente, queda una gran necesidad de terapias dirigidas a la prevención y tratamiento de la aterosclerosis, restenosis y trastornos relacionados.

3. Sumario de la invención

La presente invención incluye composiciones para el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, incluyendo las enfermedades de los sistemas cardiovascular y renal y, en particular, el tratamiento o prevención de la restenosis después de la intervención vascular tal como la angioplastia.

El presente descubrimiento se refiere a la administración de compuestos que incluyen talidomida, sus análogos, sus productos de hidrólisis, sus metabolitos, sus derivados o precursores de la talidomida para tratar o prevenir la aterosclerosis o sus causas, incluyendo la estenosis. Los compuestos usados exhiben típicamente actividad inhibidora de FNT- α . La administración incluye administración oral, oftálmica (incluyendo intravítrea o intracameral), tópica, en mucosas (incluyendo bucal, rectal, vaginal, nasal y sublingual), transdérmica o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, inyección en bolo, intradérmica, intratraqueal y epidural).

Un primer aspecto de la presente invención es un inhibidor de FNT- α seleccionado del grupo que consiste en 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, y 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxisoindolin-2-il)propionamida para uso como un medicamento para tratar o prevenir la aterosclerosis, o inhibir o prevenir la restenosis en un mamífero.

Un segundo aspecto de la presente invención es un uso de un inhibidor de FNT seleccionado del grupo que consiste en 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-amino-isoindolina, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-amino-isoindolina, y 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxisoindolin-2-il) propionamida para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la aterosclerosis o inhibir o prevenir la restenosis en un mamífero.

El presente descubrimiento también se refiere a un dispositivo protésico apropiado para uso o implantación en un sujeto, preferiblemente un ser humano. El dispositivo está revestido con una composición que contiene los compuestos descritos. El dispositivo puede ser un “stent”. Los materiales formulados comprenden talidomida, sus análogos y otros inhibidores del FNT- α . Estos compuestos son biocompatibles.

Un tercer aspecto de la presente invención es un dispositivo protésico apropiado para implantación o uso en un mamífero en el que dicho dispositivo está revestido en al menos una superficie con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, y 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxisoindolin-2-il)propionamida, de forma que se prevenga o reduzca la restenosis.

Este descubrimiento también se refiere a una administración profiláctica o terapéutica de un compuesto descrito junto con un uso de un “stent” revestido con un compuesto descrito durante la cirugía o implantación.

Un cuarto aspecto de la presente invención es un método para la producción de un dispositivo protésico revestido con una composición que comprende un compuesto que inhibe el FNT- α seleccionado del grupo que consiste en 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, y 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxisoindolin-2-il)propionamida, que comprende sumergir, pulverizar, verter, depositar capas o impregnar el dispositivo con una suspensión que comprende uno de dichos compuestos.

4. Descripción detallada de la invención

La presente invención incluye composiciones para el tratamiento o prevención de la aterosclerosis, incluyendo las enfermedades de los sistemas cardiovascular y renal y, en particular, el tratamiento o prevención de la restenosis después de la intervención vascular tal como la angioplastia. Esto incluye la administración de talidomida, o análogos, productos de hidrólisis, metabolitos y precursores de la talidomida.

En 1953, se descubrió la N-ftaloil- α -aminoglutarimida, comúnmente conocida como talidomida. Se creyó que la talidomida estaba exenta de los peligrosos efectos secundarios asociados con los barbituratos y se comercializó

a finales de los 1950 como un sedante. La notoriedad de la talidomida se basa en sus efectos teratogénicos significativos descubiertos tras su administración a mujeres embarazadas para las náuseas matutinas fuera de los Estados Unidos (la talidomida no fue aprobada en los Estados Unidos debido a posibles efectos secundarios neuropáticos periféricos no asociados con sus efectos teratogénicos). A pesar del trágico comienzo de la talidomida como terapéutico, la talidomida ha sido extensamente estudiada y se ha encontrado que posee diversas propiedades terapéu-

Los efectos antiinflamatorios de la talidomida se notaron primero tan pronto como en 1965. Skeskin *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 6: 303 (1965). Más específicamente, se encontró que la talidomida era extremadamente eficaz para el tratamiento del eritema nodoso leproso (ENL), una manifestación inflamatoria aguda de lepra lepromatosa. Más recientemente, se encontró que la talidomida ejercía efectos inmunomodulatorios y antiinflamatorios en varios estados de enfermedad, incluyendo la enfermedad de injerto contra huésped a continuación del trasplante de médula ósea, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), caquexia en el SIDA e infecciones oportunistas en el SIDA. En estudios para definir los objetivos fisiológicos de la talidomida, se encontró que el medicamento tenía una amplia variedad de actividades biológicas aparte de su efecto sedante incluyendo neurotoxicidad, teratogenicidad, supresión de la producción de FNT- α por monocitos/macrófagos y las toxicidades inflamatorias acompañantes asociadas con altos niveles de FNT- α , e inhibición de angiogénesis y neovascularización.

Adicionalmente, se han manifestado efectos beneficiosos en varios estados dermatológicos, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome de Behçet, eritematosis de lupus sistémico, artritis reumatoide, úlceras aftosas, y lupus. Los resultados recientemente publicados demostraron las propiedades antiangiogénicas de la talidomida en modelos *in vivo*. D'Amato *et al.*, *Thalidomide Is An Inhibitor Of Angiogenesis*, 1994, *PNAS, USA*, 91:4082-4085. Ensayos preclínicos y clínicos adicionales en el tratamiento de cáncer y en estados relacionados con el SIDA están en curso.

La presente invención se añade al campo de usos para la talidomida y sus derivados para terapias dirigidas a la aterosclerosis, restenosis y trastornos relacionados.

4.1 Los compuestos de la invención

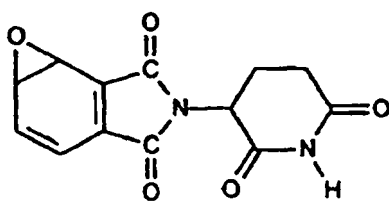
Los compuestos preferidos de este descubrimiento son la talidomida, así como análogos, productos de hidrólisis, derivados y precursores de la talidomida. Los compuestos preferidos de la invención son 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina, y 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxoisindolin-2-il) propionamida. Algunos de estos compuestos pueden ser teratogénicos (y por lo tanto deben ser usados con las salvaguardas apropiadas). No obstante, debe entenderse que no es necesario que un compuesto tenga actividad teratogénica para ser considerado parte de la presente invención.

Los compuestos también pueden exhibir típicamente actividad inhibidora del FNT- α . Los compuestos incluyen derivados ciano y carboxi de estirenos sustituidos, incluyendo los encontrados en la patente de Estados Unidos 5.929.117; las imidas cíclicas (particularmente las descritas en el trabajo de Muller, *Thalidomide: From tragedy to new drug discovery*, Chemtech 27(1): 21-25 (1997) encontradas en la patente de Estados Unidos n° 5.605.914; las cicloalquilamidas y cicloalquilnitrilos de las patentes de Estados Unidos n°s. 5.728.844 y 5.728.845, respectivamente; las arilamidas (por ejemplo, siendo una realización N-benzoil-3-amino-3-(3',4'-dimetoxifenil)propanamida) de las patentes de Estados Unidos n°s. 5.801.195 y 5.736.570; las 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluoropiperidin-3-il)isindolinas y 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluoropiperidin-3-il)isindolinas de la patente de Estados Unidos n° 5.874.448; las 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolinas tetrasustituidas de la patente de Estados Unidos n° 5.798.368; los éteres y alcoholes de imida/amida (por ejemplo, 3-ftalimido-3-(3',4'-dimetoxifenil)propan-1-ol) de la patente de Estados Unidos n° 5.703.098 y las succinimidas y maleimidas (por ejemplo, 3-(3',4',5',6'-tetrahidroftalimido)-3-(3'',4'')-dimetoxifenil) propionato de metilo) como se encuentran en la patente de Estados Unidos n° 5.658.940; 1-oxo y 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isindolinas como las descritas en la patente de Estados Unidos reexaminada n° B 5.635.517 certificado expedido el 29 de junio de 1999, una clase de amidas cíclicas no polipéptidos descritas en las patentes de Estados Unidos n°s. 5.698.579 y 5.877.200; ácidos alcohohidroxámicos sustituidos con imido y amido encontrados en el documento WO 99/06041 y fenetilsulfonas sustituidas descritas en la solicitud de Estados Unidos pendiente n° 09/183.049; talidomida, así como sus análogos, sus productos de hidrólisis, sus metabolitos y sus precursores de la talidomida, tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos n°s. 5.593.990, 5.629.327 y 5.874.448 de D'Amato.

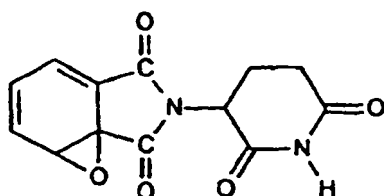
Los compuestos descritos son talidomida, así como sus análogos, sus productos de hidrólisis, sus metabolitos y sus precursores de la talidomida, tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos n°s. 5.593.990, 5.629.327 y 5.874.448 de D'Amato, incluyendo, pero no limitados a, compuestos que tienen las siguientes estructuras:

ES 2 326 359 T3

5



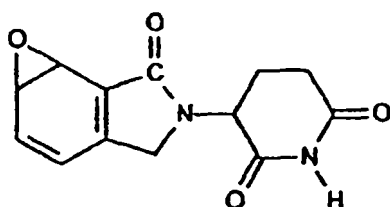
10



15

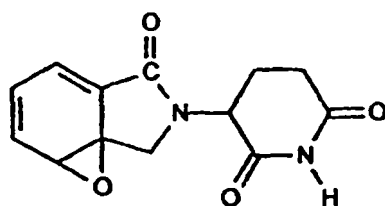
20

25



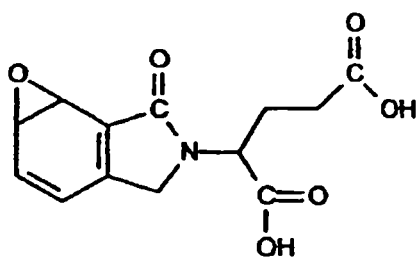
30

35



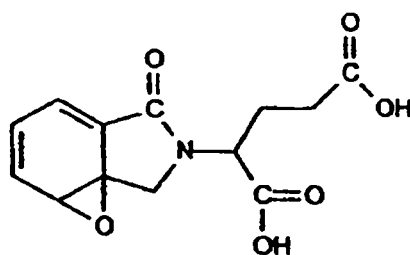
40

45



50

55



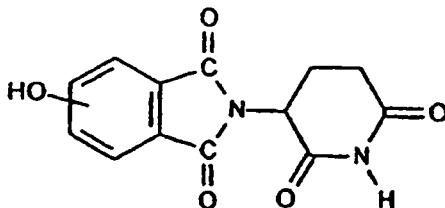
60

65 Debería entenderse que el epóxido se puede unir en el sitio 6,1 sobre el anillo de benceno, el sitio 1,2, el sitio 2,3, el sitio 3,4 o el sitio 4,5.

ES 2 326 359 T3

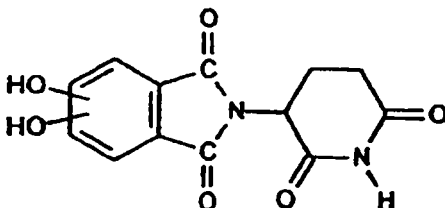
Los anteriores epóxidos se pueden hidrolizar a los siguientes compuestos que también son útiles.

5



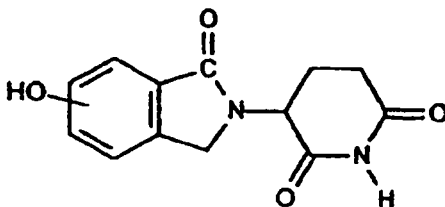
10

15



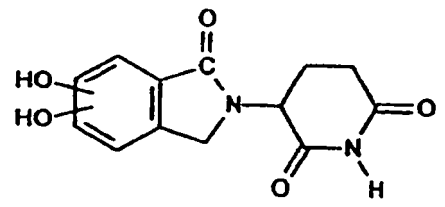
20

25



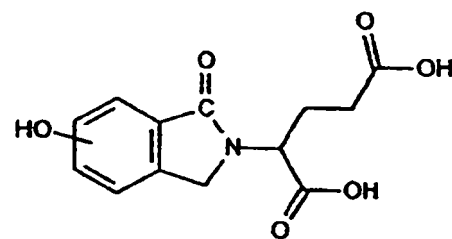
30

35



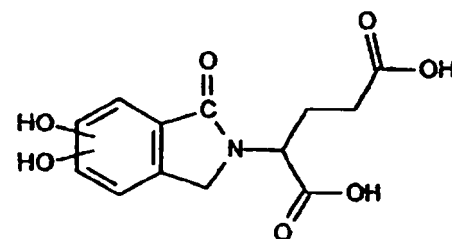
40

45



50

55

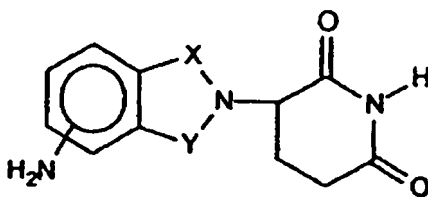


60

65 Todos estos compuestos están contemplados en este descubrimiento. Las realizaciones preferidas de la invención incluyen 1-oxo- y 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolinas sustituidas con amino en el anillo benzo, como se describe en la patente de Estados Unidos reexaminada n° B 5.635.517 certificado expedido el 29 de junio de 1999,

ES 2 326 359 T3

para la patente de Estados Unidos nº 5.635.517 expedida originalmente el 3 de junio de 1997. Estos compuestos tienen la estructura:



en la que uno de X e Y es C=O y el otro de X e Y es C=O o CH₂.

Los compuestos particularmente preferidos incluyen:

1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisindolina

1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina

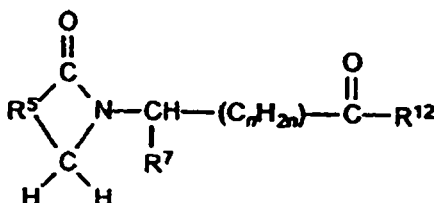
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-6-aminoisindolina

1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina

1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-aminoisindolina

Otros compuestos preferidos incluyen una clase de amidas cíclicas no polipéptidos descritas en las patentes de Estados Unidos nºs. 5.698.579 y 5.877.200.

Aminas cíclicas representativas incluyen compuestos de la fórmula:



en la que:

n tiene un valor de 1, 2 ó 3;

R⁵ es o-fenileno, no sustituido o sustituido con 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilo de 1 hasta 10 átomos de carbono, y halo;

R⁷ es (i) fenilo o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los otros del grupo que consiste en nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 hasta 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 hasta 10 átomos de carbono, y halo; (ii) bencilo no sustituido o sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 hasta 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 hasta 10 átomos de carbono, y halo; (iii) naftilo, y (iv) benciloxi;

ES 2 326 359 T3

en la que:

5 cada uno de R¹ y R², cuando se toman independientemente uno de otro, es hidrógeno, alquilo inferior, o R¹ y R², cuando se toman juntos, junto con los átomos de carbono dibujados a los que cada uno está unido, es *o*-fenileno, *o*-naftileno o ciclohexen-1,2-diilo, no sustituidos o sustituidos con 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, alquilo de 1 hasta 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 hasta 10 átomos de carbono, y halo;

10 R³ es fenilo sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en nitro, ciano, trifluorometilo, carbetoxi, carbometoxi, carbopropoxi, acetilo, carbamoilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilo de 1 hasta 10 átomos de carbono, alcoxi de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquiltio de 1 hasta 10 átomos de carbono, benciloxi, cicloalcoxi de 3 hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilidimetilo de C₄-C₆, alquilidimetilo de C₃-C₁₀, indaniloxi y halo;

15 R⁴ es hidrógeno, alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono, fenilo o bencilo;

R^{4'} es hidrógeno o alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono;

20 R⁵ es -CH₂-, -CH₂-CO-, -SO₂-, -S-, o -NHCO-; y

n tiene un valor de 0, 1 o 2; y

(*b*) las sales de adición de ácido de dichos compuestos que contienen un átomo de nitrógeno capaz de ser proto-

25 Los compuestos particularmente preferidos incluyen, pero no se limitan a:

30 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-3-(1-oxoisoindolinil)propionamida;

3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-metoxi-3-(1-oxoisoindolinil)propionamida;

N-benciloxi-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-ftalimido-propionamida;

35 N-benciloxi-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(3-nitroftalimido)propionamida;

N-benciloxi-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(1-oxoisoindolinil)propionamida;

40 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-3-ftalimido-propionamida;

N-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-3-ftalimido-propionamida;

3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-3-(3-nitroftalimido)propionamida;

45 N-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxoisoindolinil)propionamida;

3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-3-(4-metil-ftalimido)propionamida;

50 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-3-ftalimidopropionamida;

3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-3-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[f]isoindol-2-il)propionamida;

N-hidroxi-3-{3-9(2-propoxi)-4-metoxifenil}-3-ftalimido propionamida;

55 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(3,6-difloroftalimido)-N-hidroxi propionamida;

3-(4-aminoftalimido)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi propionamida;

60 3-(3-aminoftalimido)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi propionamida;

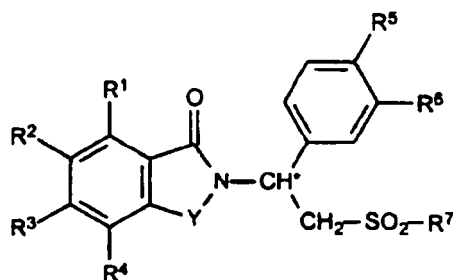
N-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxoisoindolinil)propionamida;

3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-N-hidroxi-3-(1-oxoisoindolinil)propionamida; y

65 N-benciloxi-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-(3-nitroftalimido)propionamida.

ES 2 326 359 T3

Compuestos preferidos adicionales son inhibidores del factor nuclear κ B (FN κ B). El FN κ B ha sido implicado como activador transcripcional en diversos estados de enfermedad e inflamatorios y se cree que regula los niveles de citoquina, incluyendo, pero no limitados a, FNT- α y también que es un regulador de la transcripción del VIH (Dbaibo *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1993, 17762-66; Duh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, 86, 5974-78; Bachelierie *et al.*, *Nature* 1991, 350, 709-12; Suzuki *et al.*, *Biochem. And Biophys. Res. Comm.*, 1993, 193, 277-83). Tales compuestos preferidos incluyen las fenetilsulfonas sustituidas, sustituidas en el grupo fenilo con un grupo oxoisindina, tales como las encontradas en la solicitud de patente de Estados Unidos pendiente n° 09/183.049, y son las siguientes:



en la que

el átomo de carbono designado * constituye un centro de quiralidad;

Y es C=O, CH₂, SO₂ o CH₂C=O;

cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, independientemente de los demás, es hidrógeno, halo, alquilo de 1 hasta 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 hasta 4 átomos de carbono, nitro, ciano, hidroxilo, o -NR⁸R⁹; o cualquiera dos de R¹, R², R³ y R⁴ sobre átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenileno dibujado son naftilideno;

cada uno de R⁵ y R⁶, independientemente del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 hasta 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 hasta 4 átomos de carbono, ciano o cicloalcoxi de hasta 18 átomos de carbono;

R⁷ es hidroxilo, alquilo de 1 hasta 8 átomos de carbono, fenilo, bencilo o -NR⁸R⁹;

cada uno de R⁸ y R⁹, tomado independientemente del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 hasta 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo, o uno de R⁸ y R⁹ es hidrógeno y el otro es -COR¹⁰ o -SO₂R¹⁰, o R⁸ y R⁹ tomados juntos son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂- en la que X¹ es -O-, -S- o -NH-; y

cada uno de R^{8'} y R^{9'}, tomado independientemente del otro, es hidrógeno, alquilo de 1 hasta 8 átomos de carbono, fenilo o bencilo, o uno de R^{8'} y R^{9'} es hidrógeno y el otro es -COR^{10'} o -SO₂R^{10'}, o R^{8'} y R^{9'} tomados juntos son tetrametileno, pentametileno, hexametileno o -CH₂CH₂X²CH₂CH₂- en la que X² es -O-, -S- o -NH-.

Se apreciará que aunque por conveniencia los anteriores compuestos se identifican como fenetilsulfonas, incluyen sulfonamidas cuando R⁷ es NR⁸R⁹.

Los grupos preferidos de tales compuestos son aquellos en los que Y es C=O e Y es CH₂.

Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, independientemente de los otros, es hidrógeno, halo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, nitro, ciano, hidroxilo o -NR⁸R⁹ en la que cada uno de R⁸ y R⁹, tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo, o uno de R⁸ y R⁹ es hidrógeno y el otro es -COCH₃.

Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es -NH₂ y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es -NHCOCH₃ y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es -N(CH₃)₂ y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es metilo y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es flúor y el resto de R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

ES 2 326 359 T3

Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que cada uno de R⁵ y R⁶, independientemente del otro, es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopentoxi o ciclohexoxi.

5 Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que R⁵ es metoxi y R⁶ es monocicloalcoxi, policicloalcoxi y benzocicloalcoxi.

Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que R⁵ es metoxi y R⁶ es etoxi.

10 Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que R⁷ es hidroxilo, metilo, etilo, fenilo, bencilo o NR^{8'}R^{9'}, en la que cada uno de R^{8'} y R^{9'}, tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo.

Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que R⁷ es metilo, etilo, fenilo, bencilo o NR^{8'}R^{9'}, en la que cada uno de R^{8'} y R^{9'}, tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo.

15 Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que R⁷ es metilo.

Otro grupo preferido de tales compuestos son aquellos en los que R⁷ es NR^{8'}R^{9'}, en la que cada uno de R^{8'} y R^{9'}, tomado independientemente del otro, es hidrógeno o metilo. Compuestos específicos de esta clase incluyen, pero no se limitan a:

- 20 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-isoindolin-1-ona,
2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(N,N-dimetil-aminosulfonil)-etil]isoindolin-1-ona,
25 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-isoindolin-1,3-diona,
2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-5-nitro-isoindolin-1,3-diona,
30 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-nitro-isoindolin-1,3-diona,
2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-amino-isoindolin-1,3-diona
2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-metil-isoindolin-1,3-diona,
35 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-acetamidoisoindolin-1,3-diona,
2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-dimetilaminoisoindolin-1,3-diona,
40 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-5-dimetilaminoisoindolin-1,3-diona,
2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]benzo[e]-isoindolin-1,3-diona,
2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-metoxi-isoindolin-1,3-diona,
45 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil-amina,
2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-isoindolin-1,3-diona, y
2-[1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-dimetilaminoisoindolin-1,3-diona.

50 Muchos de los compuestos descritos se pueden enriquecer en enantiómeros ópticamente activos de los compuestos especificados anteriormente usando resolución estándar o síntesis asimétrica conocidas en la técnica. Blaschke, por ejemplo, ha informado de que los enantiómeros S pueden ser desproporcionadamente responsables del efecto que produce dismelia de la talidomida y sus análogos. Véase, generalmente de Blaschke, *Arzneimittelforschung* 29:1640-1642 (1979). Procedimientos para obtener preparaciones ópticamente activas de los compuestos de interés se pueden encontrar en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, los trabajos de Shealy *et al.*, *Chem. Indus.* 1030 (1965) y Casini *et al.*, *Farmaco Ed. Sci.* 19:563 (1964).

60 La presente invención también está relacionada con las sales de adición de ácido no tóxicas y fisiológicamente aceptables de sus compuestos. Tales sales incluyen las derivadas de ácidos o bases orgánicos/as e inorgánicos/as conocidos/as en la técnica: tales ácidos incluyen, por ejemplo, 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 embólico, ácido enántico, y los similares.

65 Compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales con varias bases farmacéuticamente aceptables. Las bases que se pueden usar para preparar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables

de tales compuestos ácidos de la invención son aquellas que forman sales de adición de base no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacológicamente aceptables tales como, pero no limitadas a, sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo y, en particular, las sales de calcio, magnesio, sodio o potasio. Bases orgánicas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumafina (N-metilglucamina), lisina y procaína.

Ciertos de estos compuestos, tales como la talidomida, están disponibles comercialmente (ThalidomidTM, Celgene, Inc., Warren, New Jersey). Otros compuestos anteriores se pueden hacer por métodos conocidos en la técnica, incluyendo aquellos descritos en las patentes anteriormente citadas.

4.2 Composiciones, formulaciones y vías de administración

Los compuestos descritos anteriormente se pueden suministrar como formulaciones farmacéuticamente aceptables usando métodos de formulación conocidos para aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. La administración, como se usa en la invención, incluye aquellas apropiadas para administración oral, oftálmica (incluyendo intravítrea o intracameral), tópica, por mucosa (incluyendo bucal, rectal, vaginal, nasal y sublingual), transdérmica o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, inyección en bolo, intradérmica, intratraqueal y epidural). Además, las combinaciones se pueden incorporar en polímeros biodegradables que permitan la liberación mantenida del compuesto, siendo los polímeros implantados en la proximidad de donde se desea la liberación del medicamento. Polímeros biodegradables y su uso están descritos, por ejemplo, en detalle en el trabajo de Brem *et al.*, *J. Neurosurg.* 74:441-446 (1991).

Las formulaciones incluyen aquellas apropiadas para administración oral, rectal, oftálmica (incluyendo intravítrea o intracameral), nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratraqueal y epidural). Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por técnicas farmacéuticas convencionales. Tales técnicas incluyen las etapas de poner en asociación el ingrediente activo y el(los) vehículo(s) o excipiente(s) farmacéutico(s). En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o soportes sólidos finamente divididos o ambos, y después, si fuera necesario, conformando el producto.

Formulaciones de la presente invención apropiadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite, y como un bolo, etc.

Un comprimido se puede hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar comprimiendo, en una máquina apropiada, el ingrediente activo en forma fluida, tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un ligante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina apropiada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o estriar opcionalmente y se pueden reformular para que den una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en ellos.

Formulaciones apropiadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas romboidales que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente que se va a administrar en un vehículo líquido apropiado.

Formulaciones apropiadas para administración tópica para la piel se pueden presentar como pomadas, cremas, geles y pastas que comprenden el ingrediente que se va a administrar en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un sistema de liberación tópica preferida es un parche transdérmico que contiene el ingrediente que se va a administrar.

Formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base apropiada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Formulaciones apropiadas para administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 20 hasta 500 micrómetros, que se administra de la manera en la que se administra una inhalación, es decir, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido pegado a la nariz. Formulaciones apropiadas, en las que el vehículo es un líquido, para administración, como por ejemplo, un pulverizador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

Formulaciones apropiadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen, además del ingrediente activo, vehículos tales como los que son conocidos en la técnica por ser apropiados.

Formulaciones apropiadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica

ES 2 326 359 T3

con la sangre del receptor al que está destinada; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspendedores y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis única o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en condiciones secas por congelación (liofilizadas) que requieren sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase previamente descrita.

Las formulaciones para dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o unidad diaria, subdosis diaria, como se describe en ésta anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente administrado.

Debería entenderse que, además de los ingredientes, particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los apropiados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Las formas de dosificación oral incluyen comprimidos, cápsulas, grageas, y formas farmacéuticas comprimidas y conformadas similares que contienen desde alrededor de 1 ng hasta 300 mg del medicamento por dosificación unitaria. Se pueden usar soluciones salinas isotónicas para administración parenteral, que incluye vías de administración intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial. La administración rectal se puede efectuar mediante el uso de supositorios formulados a partir de vehículos convencionales tales como manteca de cacao.

Las composiciones farmacéuticas por lo tanto comprenden uno o más compuestos descritos anteriormente y están asociadas con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Al preparar tales composiciones, los ingredientes activos se mezclan normalmente con o se diluyen mediante un excipiente o se encierran dentro de un vehículo tal que pueda estar en forma de una cápsula o bolsita. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, soporte o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. Ejemplos de excipientes apropiados incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma de acacia, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa, las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato magnésico y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspendedores, agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes.

Las composiciones se formulan preferiblemente en formas de dosificación unitaria, que significa unidades físicamente discretas apropiadas como una dosificación unitaria o una fracción predeterminada de una dosis unitaria que se va a administrar en un régimen de dosificación único o múltiple a sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado. Las composiciones se pueden formular para que den una liberación inmediata, mantenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos muy conocidos en la técnica.

Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, los compuestos también se pueden administrar por medios de liberación controlada o dispositivos de administración que son muy conocidos para aquellos de experiencia normal en la técnica, tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos n^{os}. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 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. Estas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos, usando, por ejemplo, hidropilmetil-celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas o microesferas, o una combinación de los mismos para dar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada apropiadas conocidas para los de experiencia normal en la técnica, incluyendo las descritas anteriormente, se pueden seleccionar fácilmente para uso con las composiciones farmacéuticas de la invención. La invención abarca por tanto formas de dosificación unitaria únicas apropiadas para administración oral, tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, y comprimidos oblongos que están adaptadas para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia del medicamento sobre la alcanzada por sus réplicas no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un mínimo de sustancia del medicamento para curar o controlar el estado en una mínima cantidad de tiempo. Ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del medicamento. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar al tiempo de comienzo de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del medicamento y, por tanto, pueden afectar a la aparición de efectos secundarios.

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de medicamento que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de medicamento para mantener este nivel de efecto terapéutico durante un prolongado periodo de tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de medicamento en el cuerpo, el medicamento debe ser liberado desde la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de medicamento que está siendo metabolizada

y excretada desde del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por diversos inductores, incluyendo, pero no limitados a, pH, temperatura, enzimas, agua u otros estados o compuestos fisiológicos.

4.3 Terapias para la aterosclerosis y estados relacionados

4.3.1 Tratamiento para la prevención o reducción de la aterosclerosis

Los que sean de alto riesgo, que tengan, por ejemplo, varios de los factores de riesgo descritos anteriormente en la sección de antecedentes, pueden ser candidatos apropiados para las terapias de la invención.

Los compuestos se pueden usar para inhibir o tratar todas las formas de estados que implican aterosclerosis. En una realización preferida, la invención incluye una terapia para reducir o impedir el grado de restenosis después de una intervención vascular tal como angioplastia, colocación de "stent", aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular están contempladas por la invención, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal. El cuadro siguiente proporciona un listado de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento, todas las cuales están contempladas por la invención:

TABLA I
Principales arterias sistémicas

Arteria	Áreas del cuerpo suministradas
Arco palmar	Mano
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Brazo superior
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celiaca	Se divide en las arterias gástrica izquierda, esplénica y hepática
Carótida común	Cuello
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Coronaria	Corazón
Cubital	Antebrazo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Femoral	Muslo
Femoral profunda	Muslo
Gástrica	Estómago
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Iliaca común	Se divide en las arterias iliaca externa e interna
Iliaca externa	Arteria femoral
Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, órganos genitales externos, músculos de las nalgas, útero y vagina
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
Ovárica	Ovarios
Peroneal	Pantorrilla
Poplítea	Rodilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Sacral media	Sacro
Subclavia	Hombro
Testicular	Testículos
Tibial posterior	Pantorrilla

La dosificación óptima para ser administrada será determinada fácilmente por los expertos en la técnica y variará con el estado que se vaya a tratar, el inhibidor de FNT- α particular y el modo de administración. Otros factores incluyen el peso y estado del ser humano o animal. Debe entenderse que la presente invención tiene aplicación tanto para uso humano como veterinario. Para administración oral a seres humanos, una dosificación entre aproximadamente 0,01 hasta 300 mg/kg/día.

En esta realización, el compuesto o composición, tal como una composición de talidomida, se administra oralmente a un paciente con riesgo de complicaciones producidas por la aterosclerosis. Típicamente, los que están en riesgo incluyen los que tienen uno o más de los siguientes estados: niveles de lípidos en suero anormales, hipertensión, fumadores de cigarrillos, diabetes mellitus, obesidad, inactividad física, hiperhomocisteinemia, e infección por *Chlamydia pneumoniae*. El compuesto se administra por lo tanto profilácticamente para impedir complicaciones graves o para evitar la necesidad de intervención quirúrgica.

4.3.2 Tratamiento para la prevención o reducción de la restenosis

El macrófago parece infiltrarse en las lesiones restenoicas de las arterias coronarias. Por ejemplo, en un estudio, las áreas de macrófagos, pero ni en áreas de células de músculo liso ni de factor tisular, eran significativamente más grandes en lesiones primarias que desarrollan restenosis cuando se comparan con lesiones primarias que no se desarrollaban en restenosis después de aterectomía coronaria. Moreno *et al.*, *Macrophage Infiltration Predicts Restenosis After Coronary Intervention in Patients with Unstable Angina*, 1996, *Circulation* 94(12): 3098-3102.

Además, se ha sugerido que el nivel de factor estimulador de colonias de macrófagos (FECM) en el tejido de la aterectomía puede indicar o predecir la probabilidad o grado de restenosis en el tejido post-intervención vascular. Takano *et al.*, *High levels of circulating Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) Predict Restenosis After Primary Angioplasty in Patients With Acute Myocardial Infraction*, 1998 *Circulation*, 98 (17, Supp): 4437.

Por tanto, la invención abarca el uso de los compuestos de la invención en pacientes que tengan niveles anormalmente altos de factor estimulador de colonias de macrófagos (FECM) antes de la intervención vascular. Este tratamiento puede evitar la necesidad de o facilitar la intervención vascular.

Todas las formas de intervención están contempladas por la invención, incluyendo, por ejemplo, la angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (ICP), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), la angioplastia transluminal percutánea de carótida (ATP), el injerto de derivación coronaria, la angioplastia con implantación de "stent", la intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o poplítea, la intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados y las similares.

La magnitud de una dosis terapéutica del compuesto variará con la gravedad del estado que se va a tratar, la vía de administración y el compuesto particular que se va a administrar. Adicionalmente, la dosis y la frecuencia de la dosis también variarán según la edad, el peso corporal y el estado general del paciente individual. En general, la administración empezará justo antes de (~ 12 horas) o durante la angioplastia y continuará típicamente durante 4 hasta 12 semanas. El intervalo de dosis diaria del compuesto administrado oralmente está entre 0,01 hasta 300 mg/kg/día.

Se puede desear un régimen de dosificación posterior a la angioplastia y puede ser necesario en caso de intervención vascular de emergencia. La dosificación sería similar a la dosificación pre-angioplastia y se completaría típicamente en alrededor de cuatro hasta doce semanas después de la angioplastia. Por lo tanto, la invención abarca el tratamiento o prevención de la restenosis en pacientes después de la intervención quirúrgica mediante la administración de talidomida o un análogo, metabolito o profármaco de la misma.

4.3.3 Dispositivos quirúrgicos revestidos y su uso en cirugía

En otra realización, "stents" u otros dispositivos usados en procedimientos quirúrgicos tales como angioplastia se revisten con talidomida u otro compuesto de la invención antes de usar en el paciente. Este revestimiento está diseñado para prevenir la restenosis y para beneficiar de otro modo al paciente. También se contempla la administración sistémica de talidomida u otro compuesto de la invención después de la intervención quirúrgica. Debería reconocerse que también están abarcados revestimientos multicapa o revestimientos que se liberan. Los revestimientos que se liberan pueden depositar directamente el compuesto activo, por ejemplo, la talidomida, en el área con riesgo de restenosis. Por otra parte, se pueden usar aplicaciones tópicas/internas.

En tal realización, los compuestos de la invención se pueden revestir o sellar sobre un dispositivo protésico que sea apropiado, por ejemplo, para implantación u otro uso en un sujeto, preferiblemente un ser humano. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, todo tipo de dispositivos de angioplastia incluyendo un "stent" o "stent"/injerto, o un injerto vascular sintético comercial o un injerto vascular biológico. Cualquier "stent", "stent"/injerto o injerto vascular de ingeniería para tejido ("tubos") conocidos en la técnica se pueden revestir o sellar con los compuestos de la presente invención. Los tubos pueden ser metálicos o hechos de un polímero biocompatible, así como un polímero biodegradable, tal como, por ejemplo, poliéster dacro, poli(tereftalato de etileno), policarbonato, poli(metacrilato de metilo), polipropileno, poli(oxalatos de alquileno) poli(cloruro de vinilo), poliuretanos, polisiloxanos, náilon, poli(dimetilsiloxano), policianoacrilatos, polifosfacenos, poliaminoácidos, dimetacrilato de etilenglicol I, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(HEMA), polihidroxicanoatos, politetrafluoretileno, policopo-

límero de (glicolida-lactida), poli(ácido láctico), poli(ϵ -caprolactona), poli(β -hidroxibutirato), polidioxanona, poli(γ -glutamato de etilo), poli(iminocarbonatos), poli(orto éster), polianhídridos, alginato, dextrano, quitina, algodón, poli(ácido glicólico), poliuretano o versiones derivadas de los mismos, es decir, polímeros que han sido modificados para incluir, por ejemplo, sitios de unión o grupos de reticulación en los que los polímeros mantienen su integridad estructural mientras que permiten la unión de moléculas, tales como proteínas, ácidos nucleicos, y los similares. Los tubos también pueden ser estructuras de metal revestidas de tejido. Los tubos también se pueden hacer de combinaciones de metal y polímero. Los tubos se pueden configurar en cualquier forma o conformación deseada, tal como, por ejemplo, lineal, cónica, bifurcada, etc., y se pueden preparar usando tecnología de fibras, tal como, por ejemplo, rizado, tejido, tricotado, aterciopelado, doble aterciopelado, con o sin espirales. Los tubos también se pueden preparar por extrusión química, colada o moldeo usando, por ejemplo, materiales porosos que tengan poros lineales o al azar que sean de forma circular o geométrica.

Hay varios métodos de fabricación disponibles para crear un dispositivo protésico revestido en al menos una superficie con una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención. El revestimiento resultante es preferiblemente uniforme y debería ser integral de forma que se excluya el contacto entre la(s) superficie(s) del dispositivo y el tejido circundante. Los compuestos se pueden aplicar al dispositivo pulverizando al menos una superficie del dispositivo con los compuestos en suspensión y dejando secar la superficie aplicada. En otra realización, el dispositivo se puede sumergir en tal suspensión o vertiendo una suspensión de los compuestos sobre el dispositivo, o depositando capas de una suspensión de los compuestos sobre el dispositivo, o impregnando un dispositivo con una suspensión de los compuestos. Los compuestos se pueden aplicar a la superficie interior de un tubo. Aplicando los compuestos sobre el interior del tubo, los compuestos fomentan la reendotelialización apropiada de la pared de la luz, fomentan la curación de la herida y previenen o inhiben uno o más estados de enfermedad cardiovascular, tal como la estenosis, restenosis o hiperplasias de la íntima y la neoíntima.

La cantidad particular de la preparación que se va a aplicar al dispositivo se puede determinar fácilmente de forma empírica comparando dispositivos con diferentes cantidades del compuesto revestido sobre él y determinando la eficacia de cada uno, por ejemplo, midiendo. También, un experto en la técnica relevante y que esté familiarizado con los tratamientos estándar también estaría en posición de evaluar fácilmente la eficacia de un dispositivo. Además, se puede aplicar a un dispositivo más de un revestimiento de los compuestos, ya sean sin tratar o reticulados. Es altamente deseable inspeccionar el dispositivo una vez revestido para asegurar que no hay espacios o roturas presentes en el revestimiento.

Otros métodos para revestir "stents" son muy conocidos en la técnica y están contemplados por la invención, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.637.113 describe revestir "stents" con una película de polímero, la patente de Estados Unidos n° 5.837.313 describe un procedimiento para revestir un "stent" que libera un medicamento.

En una realización específica, se crea un "stent" revestido con los compuestos de la presente invención. Los compuestos en o sobre el "stent" se pueden acomplejar con un medicamento, tal como un agente antibiótico o un agente antiviral, o sus mezclas, con el fin de asegurar contra el rechazo del injerto. Medicamentos adicionales que se pueden añadir al revestimiento incluyen agentes antiplaquetarios, antitrombinas, citostáticos y antiproliferantes, por ejemplo. Los compuestos tales como la talidomida pueden no necesitar protección contra el rechazo del injerto puesto que la talidomida puede tener ella misma este efecto.

Los métodos usados para implantar los dispositivos revestidos son análogos a los usados para la implantación de tales dispositivos sin el revestimiento y, por supuesto, dependen de la naturaleza del estado que se va a modificar o corregir. La cirugía se puede llevar a cabo bajo anestesia o local o sistémica y, generalmente, implica una incisión, separación para acomodar el implante, inserción y sutura.

Los siguientes ejemplos servirán para tipificar más la naturaleza de esta invención pero no deberían considerarse como una limitación en el alcance de la misma, el cual alcance se define únicamente mediante las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos de trabajo

5.1. Ejemplo

Se pueden preparar comprimidos, conteniendo cada uno 50 mg de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina de la siguiente manera:

Constituyentes (para 1000 comprimidos)	
1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina	50,0 g
Lactosa	50,7 g
Almidón de trigo	7,5 g
Polietilenglicol 6000	5,0 g
Talco	5,0 g
Estearato magnésico	1,8 g
Agua desmineralizada	q.s.

ES 2 326 359 T3

Los ingredientes sólidos se hacen pasar primero a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se mezclan el ingrediente activo, la lactosa, el talco, el estearato magnésico 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 fuera necesario con la 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 ancho de malla y se comprime para formar comprimidos de aproximadamente 6 mm de diámetro que son cóncavos por ambas caras.

10

5.2 Revestimiento de un "stent"

Se prepara una solución al 5% (p/p) de silicona sólida en tetrahydrofurano (THF) (calidad para HPLC, Aldrich o EM Science) añadiendo el THF requerido y un agente reticulador a la mezcla de silicona. Se prepara una solución separada al 0,5% (p/p) de 1-oxo-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-aminoisoindolina en THF añadiendo THF en un vaso de precipitados que contiene 1-oxo-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-4-aminoisoindolina. La relación de $P_{\text{medicamento}}/P_{\text{silicona sólida}}$ es 0,1. El revestimiento del "stent" en estado expandido se lleva a cabo pulverizando un ciclo de solución de silicona, esperando un corto periodo de tiempo (alrededor de 30 segundos) y pulverizando un ciclo de solución, esperando un corto periodo de tiempo (alrededor de 30 segundos) y después repitiendo la secuencia de pulverización. El último ciclo de pulverización de todos es solución de silicona. Para un espesor de revestimiento de 30 micrómetros, se aplican alrededor de 30 ciclos de cada uno. El número de ciclos de pulverización usados depende de la viscosidad de la solución, el tamaño de la gotita y el caudal. El "stent" revestido se lleva después a un horno de convención y se cura a 150°C durante 45 minutos.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de FNT- α seleccionado de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina, y 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxisindolin-2-il)propionamida para uso como un medicamento para tratar o prevenir la aterosclerosis, o inhibir o prevenir la restenosis en un mamífero.
2. Uso de un inhibidor de FNT- α seleccionado 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina, y 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxisindolin-2-il)propionamida para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la aterosclerosis o inhibir o prevenir la restenosis en un mamífero.
3. Un inhibidor de FNT- α según la reivindicación 1, para, o un uso según la reivindicación 2, en el que dicho medicamento es para tratar o prevenir la aterosclerosis y dicha aterosclerosis está en la aorta, arteria coronaria, arterias mesentéricas, arterias carótidas o arterias renales.
4. Un inhibidor de FNT- α según la reivindicación 1 ó 3, o uso según la reivindicación 2 ó 3, en el que dicho mamífero es un ser humano.
5. Un inhibidor de FNT- α según la reivindicación 1, para, o un uso según la reivindicación 2, en el que dicho medicamento es para tratar o prevenir la aterosclerosis y dicho mamífero es un sujeto humano y está en riesgo de complicaciones de la aterosclerosis y tiene al menos un estado o factor de riesgo seleccionado de niveles de lípidos en suero anormales, hipertensión, fumador de cigarrillos, diabetes mellitus, obesidad, inactividad física, hiperhomocisteinemia e infección de neumonía por clamidia.
6. Un inhibidor de FNT- α o un uso según la reivindicación 5, en el que el sujeto no ha sufrido intervención vascular quirúrgica.
7. Un inhibidor de FNT- α según la reivindicación 1, para, o un uso según la reivindicación 2, en el que el medicamento es para administración a una tasa de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta 300 mg/kg, 0,1 mg/kg hasta 100 mg/kg, 0,5 mg/kg hasta 50 mg/kg o 1,0 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal por día.
8. Un inhibidor de FNT- α según la reivindicación 1, para, o un uso según la reivindicación 2, en el que el medicamento es para administración oral.
9. Un inhibidor de FNT- α según la reivindicación 1, para, o un uso según la reivindicación 2, en el que dicho medicamento es para inhibir o prevenir la restenosis en un mamífero y dicho tratamiento comienza antes de la intervención quirúrgica y, opcionalmente se continúa durante alrededor de 4 hasta 12 semanas después de la intervención quirúrgica.
10. Un inhibidor de FNT- α o un uso según la reivindicación 9, en el que el tratamiento comienza alrededor de 12 horas o menos antes de la intervención programada.
11. Un inhibidor de FNT- α o un uso según la reivindicación 9, en el que la intervención quirúrgica es intervención coronaria percutánea, angioplastia coronaria transluminal percutánea, angioplastia transluminal percutánea de la carótida, injerto de derivación coronaria, angioplastia coronaria con implantación de "stent", angioplastia renal, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o poplítea, o intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados.
12. Un inhibidor de FNT- α según la reivindicación 1, para, o un uso según la reivindicación 2, en el que dicho medicamento es para inhibir o prevenir la restenosis en un mamífero y dicho tratamiento comienza en el momento de la cirugía no programada y, opcionalmente se discontinúa alrededor de 4 hasta 12 semanas después de la intervención quirúrgica.
13. Un dispositivo protésico apropiado para implantación de uso en un mamífero, en el que dicho dispositivo está revestido en al menos una superficie con una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto seleccionado de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina, y 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxisindolin-2-il)propionamida de forma que se prevenga o reduzca la restenosis.
14. Un dispositivo protésico según la reivindicación 13, en el que el revestimiento comprende una composición, comprendiendo dicha composición un vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo dicho vehículo apropiado para revestir un dispositivo protésico.
15. Un dispositivo según la reivindicación 13, en el que el dispositivo:
- a) se selecciona del grupo que consiste en un "stent" o "stent"/injerto; y/o
 - b) está compuesto de un material no biodegradable.

ES 2 326 359 T3

16. Un dispositivo según la reivindicación 15, en el que el dispositivo está compuesto de un material no biodegradable y el material no biodegradable es un compuesto de una poliamida, un poliéster, un poliestireno, un polipropileno, un poliacrilato, un polivinilo, un policarbonato, un politetrafluoretileno, un poli(metacrilato de metilo), un polietileno, un poli(tereftalato de etileno), un poli(oxalato de alquileo), un poliuretano, un polisiloxano, un poli(dimetilsiloxano), un policianoacrilato, un polifosfaceno, un poliaminoácido, un dimetacrilato de etilenglicol I, un poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), un poli(HEMA), o un polihidroxicanoato.

17. Un método para la producción de un dispositivo protésico revestido con una composición que comprende un compuesto que inhibe el FNT- α seleccionado de 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina, y 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(1-oxisoindolin-2-il)propionamida, que comprende sumergir, pulverizar, verter, depositar capas o impregnar el dispositivo con una suspensión que comprende uno de dichos compuestos.

18. El método según la reivindicación 17, en el que el dispositivo se selecciona de un “stent” y un “stent”/injerto.