

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 107**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2008 E 08727888 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2129376**

54 Título: **Tratamiento de cánceres con una resistencia adquirida a los agentes inhibidores de KIT**

30 Prioridad:

19.01.2007 US 885728 P

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

13.11.2013

73 Titular/es:

BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)
555 White Plains Road
Tarrytown, NY 10591, US

72 Inventor/es:

WILHELM, SCOTT y
GEDRICH, RICHARD W.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 429 107 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

Tratamiento de cánceres con una resistencia adquirida a los agentes inhibidores de KIT

DESCRIPCIÓN DEL INVENTO

5 Un cáncer es una clase de enfermedades que está caracterizada por dos propiedades que se pueden heredar: (1) una división celular incontrolada y (2) la capacidad de estas células para invadir otros tejidos, ya sea por crecimiento directo dentro de un tejido adyacente (invasión) o por migración de las células a unos sitios distantes (metástasis). Las propiedades hiperproliferativas dan lugar inicialmente a un tumor o neoplasma. Se considera que un tumor es un cáncer cuando sus células adquieren la capacidad de invadir a tejidos circundantes; p.ej. por rotura con desprendimiento de, y entrada en, los sistemas sanguíneo o linfático, o por formación de tumores secundarios
10 junto a otros sitios en el cuerpo. El crecimiento no regulado es causado por un ADN dañado, que da como resultado unas mutaciones en unos genes vitales que controlan la división celular y el ciclo celular, entre otras funciones. Una o más de estas mutaciones, que pueden ser heredadas o adquiridas, puede(n) conducir a una división celular incontrolada y a un cáncer.

15 Los cánceres pueden ser clasificados de acuerdo con el tejido y el tipo de células de los que ellos proceden. Los cánceres que se desarrollan a partir de células epiteliales son denominados carcinomas, y los que proceden de células conjuntivas y musculares son denominados sarcomas. Unos cánceres adicionales incluyen los que proceden de células hematopoyéticas (p.ej. las leucemias) y los cánceres del sistema nervioso.

20 En general, se muestra que surgen cánceres durante un proceso en el que una población inicial de células anormales evoluciona para formar unas células más aberrantes mediante sucesivos ciclos de mutación y selección. Se han identificado más de 100 diferentes genes que, cuando son mutantes, dan como resultado un cáncer. Estos denominados genes críticos para un cáncer caen dentro de dos clases amplias: los oncogenes y los genes supresores de tumores. Muchos genes críticos para los cánceres desempeñan un cierto cometido en la regulación de las divisiones celulares, que es un proceso altamente complicado, que implica unas trayectorias múltiples y paralelas. Éstos incluyen factores de crecimiento, citocinas, hormonas, etc.

25 Un cáncer puede causar muchos diferentes síntomas, dependiendo del sitio y del carácter de la malignidad y de si hay metástasis. Un diagnóstico definitivo requiere usualmente el examen con microscopio de un tejido obtenido por biopsia. Una vez que ha sido diagnosticado, un cáncer es tratado usualmente con cirugía, quimioterapia y/o radiación.

30 Si es que no han sido tratados, la mayor parte de los cánceres causan la muerte. Un cáncer es una de las causas de muerte principales en países desarrollados. Se ha estimado por el National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer) que aproximadamente 9,8 millones de norteamericanos vivían en Enero de 2001 con un historial de cáncer. Se esperaba que fuesen diagnosticados aproximadamente 1.372.910 cánceres en el año 2005, solamente. En 2005, casi 600.000 norteamericanos murieron de cáncer, aproximadamente 1 entre cada 4 muertes. Muchas formas de cáncer son asociadas con unos factores medioambientales, que pueden ser evitables. El hecho de fumar tabaco
35 conduce a más cánceres que cualquier otro factor medioambiental.

Ciertos agentes inhibidores de cinasas están siendo usados satisfactoriamente para tratar a ciertos cánceres (p.ej., Drevs y colaboradores, Current Drug Targets [Actuales objetivos de fármacos], 2003, 4, 113-121). Sin embargo, algunos pacientes adquieren una resistencia a la actividad de un cierto fármaco. En una forma de realización, el presente invento proporciona unos métodos de tratar un cáncer en un individuo que necesita de ellos, que comprenden administrar una cantidad efectiva de DAST a un individuo que tiene un cáncer, en donde dicho cáncer ha adquirido una resistencia a un agente inhibidor de la tirosina cinasa KIT. Un agente inhibidor de la tirosina cinasa es un fármaco (es decir un compuesto químico) que bloquea o reduce su actividad de cinasa. Generalmente, el concepto de una "actividad de tirosina cinasa" se refiere a la capacidad de la tirosina cinasa para auto-fosforilarse por sí misma o trans-fosforilar a subunidades de receptores (o de otros sustratos) catalizando la transferencia de un fósforo desde un ATP (u otro donante de fósforo) a un residuo de tirosina.
40
45

Hay un cierto número de casos bien documentados en donde los cánceres han adquirido una resistencia a un agente inhibidor de cinasas, que previamente había sido usado satisfactoriamente para tratar el cáncer. El término "resistencia adquirida" indica que el cáncer se vuelve resistente y/o responde sustancialmente menos a los efectos del fármaco después de haber sido expuesto a su acción durante un cierto periodo de tiempo. Por ejemplo, los tumores estromales gastrointestinales (GIST), un tumor mesenquimal del tracto intestinal y una leucemia mielógena crónica (CML) se tratan con imatinib (STI571 o Gleevec), que es un agente inhibidor de tirosina cinasa que inhibe a la actividad de cinasa de los genes de BCR-ABL, ABL, KIT y PDGFR. Se ha mostrado que mientras que los pacientes pueden obtener un beneficio a partir del tratamiento inicialmente, muchos pacientes desarrollan subsiguientemente una resistencia al agente. En algunos casos, se ha mostrado que esta resistencia adquirida resulta de una mutación secundaria en el gen que está asociado con el cáncer, por ejemplo, muchos pacientes de
50
55

GIST tienen una mutación activadora en uno cualquiera de los genes de KIT o PDGFRA. Un estudio de pacientes de GIST con una resistencia adquirida al imatinib mostró unas mutaciones secundarias en el dominio de la cinasa KIT. Véase, p.ej., Antomascu y colaboradores, *Clin. Cancer Res.*, 11(11):41824190, 2005 y Heinrich y colaboradores, *J. Clin. Oncology*, 24(29), 4764-4774, 2006. Una segunda mutación de sitio en el BCR-ABL es el mecanismo predominante de resistencia a imatinib en una CML. Véase, p.ej., Gorre y colaboradores, *Science*, 293:876-880, 2001. Se ha observado también una resistencia adquirida con otros fármacos para cánceres, que incluye a los pacientes tratados con agentes inhibidores de la EGFR cinasa, tales como gefitinib (Iressa) o erlotinib (Tarceva). Véase, p.ej., Kobayshi y colaboradores, *N. Engl. J. Med.*, 352: 786-792, 2005. Pao y colaboradores (PLoS Med., 2, e73, 2005) observaron que unos pacientes con tumores de pulmón en fase de progresión contenían, además de una mutación primaria sensible a fármacos en un EGFR, una mutación secundaria en el dominio de cinasa que había conducido a una resistencia a fármacos.

Choi y colaboradores, (*American Society of Hematology*, 100, 11, 2002) describen que unos pacientes de leucemia mielógena crónica se volverán más resistentes al imatinib debido a una mutación en el dominio de la cinasa del ABL y pueden responder al agente inhibidor BAY 43-9006 (sorafenib). El documento de solicitud de patente internacional WO 03/04,7523 describe el tratamiento de ciertos cánceres, particularmente de una leucemia mielógena crónica, con sorafenib, en donde dicho cáncer es resistente a imatinib. Se encontró que la resistencia al imatinib es debida a una mutación de la cinasa del gen diana de imatinib ABL.

Ejemplos de agentes inhibidores de KIT en los que se puede adquirir resistencia a fármacos incluyen, p.ej., el mesilato de imatinib y derivados y sales del mismo; PP1 (4-amino-5-(4-metil-fenil)-7-(t-butil)pirazolo[3,4-d]-pirimidina); MLN518 (CT53518); PD180970; SU112481 SU5416; SU5414; SU6597; SU6663; SU6561. Véase también la cita de Krystal y colaboradores, *Cancer Res.*, 2001, 61:3660-3668,

Con frecuencia aparecen unas mutaciones de resistencias en el dominio catalítico de una cinasa, que interfieren o debilitan a la interacción con su agente inhibidor. Se ha informado de unas mutaciones secundarias de resistencias para la KIT. Estas mutaciones secundarias aparecen con frecuencia en el residuo "portero", que es el residuo de aminoácido que "guarda" la bolsa de fijación a ATP y que puede comprender también el sitio que interactúa con el agente inhibidor. Véase, p.ej., Noble y colaboradores, *Science*, 303: 1800-1805, 2004.

Aunque no se está vinculado con ningún mecanismo, unos ejemplos de mutaciones en el gen de KIT, que están asociadas con una resistencia o una resistencia adquirida, incluyen, p.ej., unas mutaciones en los Exones 13, 14 y/o 17; unas mutaciones en los residuos 654, 670, 716, 816, 820, 822, y 823, en los residuos situados alrededor de 650-654, en los residuos situados alrededor de 670-674, en los residuos situados alrededor de 816-824, en el bucle A (de activación), tales como las V654A (Exón 13), T670I (Exón 14), T670E, D716N, S709F (Exón 14), D816G, D816E (Exón 17), C809G, D816H, D816V, D820A, D820E, D820Y, D820G N822K, Y823D (Exón 17), y/o unas deleciones o supresiones y otras sustituciones de aminoácidos en dichas posiciones, o en posiciones adyacentes. Generalmente, cualquier cáncer que tenga una mutación primaria y/o secundaria del gen de KIT, asociada con una resistencia o una resistencia adquirida a un agente inhibidor de KIT, puede ser tratado con un compuesto de acuerdo con el presente invento.

Tal como se muestra en los Ejemplos, las mutaciones pueden disminuir la afinidad de un agente inhibidor de cinasas tal como el imatinib (Gleevec) para la proteína c-KIT, disminuyendo de esta manera la eficacia terapéutica del fármaco. La Tabla 1 muestra unos ejemplos específicos en donde disminuía la afinidad de fijación del imatinib (Gleevec). Cualquier trastorno en el que el tejido afectado (p.ej., de cáncer) se vuelve resistente o menos capaz de responder a un agente inhibidor de KIT, puede ser tratado con la DAST o unos derivados de la misma.

La KIT (también conocida como c-kit, receptor de factor de crecimiento de células de cebado, o receptor de factor de crecimiento de células madre) es la homología humana del provirus del virus de sarcoma felino de Hardy-Zuckerman 4. La KIT codifica un receptor de tirosina cinasa transmembranal, que es expresado en un cierto número de tejidos, y es requerido para una hematopoyesis normal, una melanogénesis y una gametogénesis. El gen propiamente dicho es cartografiado en 4q11-q12, incluye 21 exones, y es empalmado de manera alternativa. Véase, p.ej., Vandenberg y colaboradores, *Oncogene*, 7:1259-1266, 1992.

Una sobreexpresión y/o unas mutaciones de ganancia de función en la KIT puede dar como resultado una actividad de tirosina cinasa independiente del ligando, una autofosforilación de la KIT, una proliferación incontrolada de las células, y una estimulación de rutas de señalización situadas corriente abajo. Por ejemplo, la KIT era sobreexpresada en tumores estromales gastrointestinales (GIST) tanto malignos como benignos. Véase, p.ej., Koon y colaboradores, *Gut*, 2004, 53:235-240. La KIT es también expresada en una leucemia mieloide aguda, en tumores de células cebadas, en un SCLC, en tumores de células germinales, en un cáncer de mama y en un neuroblastoma.

Unas mutaciones activadoras en el gen de KIT son asociadas con muchos tipos de GIST, que es el neoplasma mesenquimal más corriente en el tracto digestivo humano. Por ejemplo, Hirota y colaboradores, *Science*, 279:577-580, 1998, mostraron que de 49 tumores mesenquimales, un 94 % de ellos expresaron una KIT activada. Los GIST's incluyen un espectro de tumores, incluyendo unos tipos tanto benignos como malignos, y que aparecen en todos los niveles del tracto gastrointestinal (p.ej., en el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso, el recto, etc.).

Unos cánceres que inicialmente son sensibles a un agente inhibidor de KIT, pero que tienen han adquirido una resistencia a él, se pueden tratar de acuerdo con el presente invento. Unos cánceres que tienen unas mutaciones en el Exón 11 (a partir de las posiciones de aminoácidos 550-582; véase, p.ej., la Tabla 2) del gen de KIT presentan una relevancia particular y de manera más preferible dentro de los codones 550-560. Esta región puede ser citada también como el dominio de yuxtamembrana. Unos ejemplos específicos incluyen: 1) una delección de los residuos de aminoácidos 557-558; 2) una delección de los residuos de aminoácidos 551-555; 3) una delección de los residuos de aminoácidos 550-558; 4) una delección de los residuos de aminoácidos 559-560; 5) una delección de los residuos de aminoácidos 557-561; 6) una delección de los residuos de aminoácidos 554-558; 7) una delección de los residuos de aminoácidos 552-557; 8) unas mutaciones en el residuo 559, incluyendo las V559D, V559A o V559G; 9) unas mutaciones en el residuo 560, incluyendo las V560D, V560E o V560G; 10); la W557S, a solas o en combinación con una delección de los aminoácidos 552-556; 11) unas mutaciones en el residuo de aminoácido 557, incluyendo la W557R; 12) unas mutaciones en el residuo de aminoácido 576, incluyendo la L576P; 13) la InsQL576-577. Estas mutaciones pueden estar a solas, o combinadas con otras mutaciones, incluyendo con cualquiera de las mutaciones que se han mencionado específicamente. Véase, también, Lasota y colaboradores *Am. J. Pathol.*, 154:53-60, 1999.

Unos cánceres resistentes a ciertos fármacos, asociados con otras mutaciones de KIT, se pueden tratar asimismo; especialmente los que son sensibles a agentes inhibidores de KIT. Éstos incluyen, p.ej., una mastocitosis sistémica; que tiene p.ej. unas mutaciones F522C (Akin y colaboradores *Blood*, 2004, 193:3222-3225) y K509I (Zhang y colaboradores 2005, *Leuk. Res.*, 21 de septiembre); unos seminomas testiculares, p.ej. que tienen mutaciones sensibles al mesilato de imatinib en los residuos de aminoácidos 822 y 823, tales como las N822K e Y823D (p.ej., Kemmer y colaboradores *Am. J. Pathol.*, 2004, 164:305-313, 2004).

Unos análisis de las mutaciones de genes que están asociadas con un cáncer (p.ej., un GIST) que tienen una mutación de KIT, se pueden determinar rutinariamente. Por ejemplo, una PCR (acrónimo de Polymerase Chain Reaction = reacción en cadena de la polimerasa) se puede utilizar para amplificar unas regiones específicas usando las secuencias publicadas del gen de KIT humano. Véase, p.ej., Andre y colaboradores *Genomics*, 1997, 39:216-226. Para la amplificación del Exón 11, véase, p.ej., Lasota y colaboradores *Am. J. Pathol.*, 154:53-60, 1999.

Unas diaril-ureas son una clase de agentes inhibidores de serina-treonina cinasas así como unos agentes inhibidores de tirosina cinasas que son conocidos en la especialidad. Las siguientes publicaciones ilustran su actividad como ingredientes activos en unas composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como un cáncer.

Smith y colaboradores, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 2775-2778,
 Lowinger y colaboradores, *Clin. Cancer Res.* 2000, 6 (suplemento), 335
 Khire y colaboradores, Libro de Resúmenes, 93rd AACR Meeting [93º Congreso de la AACR], San Francisco, CA, EE.UU., resumen 4211.
 Lowinger y colaboradores, *Curr. Pharm. Design* 2002, 8, 99-110.
 Carter y colaboradores, Libro de Resúmenes, 92nd AACR Meeting [92º Congreso de la AACR], Nueva Orleans, LA, EE.UU., resumen 4954.
 Vincent y colaboradores, Libro de Resúmenes, 38th ASCO Meeting [38º Congreso de la ASCO], Orlando, FL, EE.UU., resumen 1900.
 Hilger y colaboradores, Libro de Resúmenes, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, EE.UU., resumen 1916.
 Moore y colaboradores, Libro de Resúmenes, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, EE.UU., resumen 1816.
 Strumberg y colaboradores, Libro de Resúmenes, 38th ASCO Meeting, Orlando, FL, EE.UU., resumen 121.

Unas omega-carboxiaril difenil ureas se describen en los documentos WO00/42012 (publicado el 20 de julio de 2000) y WO00/41698 (publicado el 20 de julio de 2000), La DAST, que es la difenil urea citada como metil-amida de ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico en el presente caso se describe en el documento WO05/009961 (publicado el 3 de Febrero de 2005) y se describe como un potente agente inhibidor de las cinasas raf, VEGFR-2, p38 y PDGFR. Estas enzimas son todas ellas unas dianas moleculares que presentan interés para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo un cáncer. Unas dispersiones sólidas de la DAST se describen en el documento WO06/026500 (publicado el 9 de Marzo de 2006).

El presente invento es definido por las reivindicaciones. Se describe el hecho de usar la DAST para tratar un cáncer, tales como los que se han mencionado más arriba, que han adquirido una resistencia a un agente inhibidor de KIT independientemente del mecanismo molecular que sea responsable de ella.

Se proporcionan unos métodos de tratar cánceres, que comprenden, p.ej., administrar a un individuo que necesita de ella una cantidad efectiva de DAST, en donde el cáncer es tratado.

Unos ejemplos de cánceres que se pueden tratar con imatinib, incluyen: una leucemia mielógena crónica en la fase acelerada; una leucemia eritroide aguda; una leucemia linfoblástica aguda; una leucemia linfoblástica aguda en remisión; una leucemia linfocítica aguda; una leucemia monoclonal aguda y monocítica aguda; una leucemia mielógena aguda; una leucemia mieloide aguda; un adenocarcinoma de la próstata; un carcinoma quístico adenoide

de la cabeza y del cuello; un tumor estromal gastrointestinal avanzado; una metaplasia mieloide agnógena; un oligodendroglioma anaplásico; un astrocitoma; una leucemia linfoblástica aguda de adultos de células B; una leucemia mielógena crónica en la fase blástica; unas metástasis óseas; un tumor cerebral; un cáncer de mama; un cáncer; un cáncer del sistema nervioso central; una leucemia linfoblástica aguda infantil; una leucemia linfoblástica aguda infantil en remisión; un tumor de células germinales del sistema nervioso central infantil; una leucemia mielógena crónica infantil; un sarcoma de tejidos blandos infantil; un cordoma; una leucemia eosinofílica crónica (CEL); una mielofibrosis idiopática crónica; una leucemia mielógena crónica; una leucemia mieloide crónica; una leucemia mielomonocítica crónica; una leucemia mielógena crónica en la fase crónica; un cáncer de colon; un cáncer colorrectal; un dermatofibrosarcoma; un dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP); un tumor desmoide; una eosinofilia; un sarcoma de Kaposi epidémico; una trombocitemia esencial; la familia de tumores de Ewing; un cáncer de pulmón de células pequeñas en el estadio extensivo; un cáncer del tubo de Falopio; una hipereosinofilia familiar; un fibrosarcoma; un adenocarcinoma gástrico; un neoplasma gastrointestinal; un tumor estromal gastrointestinal; un glioblastoma; un glioma; un gliosarcoma; un meningioma del grado I; un meningioma del grado II; un meningioma del grado III; un cáncer hematopoyético y linfoide; un astrocitoma cerebral infantil de alto grado; un síndrome hipereosinofílico; una fibrosis pulmonar idiopática; una leucemia linfoblástica aguda de adultos en la fase L1; una leucemia linfoblástica aguda de adultos en la fase L2; una leucemia linfocítica aguda en la fase L2; una leucemia mieloide crónica; una leucemia mieloide en la fase crónica; una disfunción y un neoplasma de hígado; una enfermedad pulmonar; la fase blástica linfoide de una leucemia mieloide crónica; un cáncer de mama masculino; un histiocitoma fibroso maligno; una mastocitosis; un hemangiopericitoma meníngeo; un meningioma; otro meningioma; otro meningioma; un cáncer metastásico; unos tumores sólidos metastásicos; una mielofibrosis; una leucemia mieloide crónica; una leucemia mieloide crónica en la fase acelerada; una leucemia mieloide crónica en la fase crónica; una metaplasia mieloide; un trastorno mieloproliferativo (MPD) con eosinofilia; un neuroblastoma; una leucemia linfoblástica aguda infantil no T, no B; un oligodendroglioma; un osteosarcoma; un tumor de ovario de células germinales; un tumor de ovario de bajo potencial maligno; unos neoplasmas de ovario; un cáncer de páncreas; unos neoplasmas pélvicos; un cáncer de la cavidad peritoneal; unos neoplasmas peritoneales; una leucemia mielógena crónica positiva para el cromosoma de Filadelfia; una leucemia linfoblástica aguda positiva para Filadelfia; una leucemia mieloide crónica positiva para Filadelfia en crisis blástica mieloide; una policitemia vera; una fibrosis pulmonar; un tumor cerebral recurrente en adultos, un sarcoma de tejidos blandos recurrente de adultos; un cáncer de mama recurrente; un cáncer de colon recurrente; un cáncer de esófago recurrente; un cáncer gástrico recurrente; un glioblastoma multiforme recurrente (GBM); un sarcoma de Kaposi recurrente; un melanoma recurrente; un carcinoma de células de Merkel recurrente; un cáncer epitelial de ovario recurrente; un cáncer de páncreas recurrente; un cáncer de próstata recurrente; un cáncer rectal recurrente; un cáncer de las glándulas salivares recurrente; un cáncer de pulmón de células pequeñas recurrente; unos tumores recurrentes de la familia de Ewing; un sarcoma uterino recurrente; una leucemia mielógena crónica en recaída; ; un carcinoma adenoide quístico de las glándulas salivares; un sarcoma; un cáncer de pulmón de células pequeñas; un melanoma en el estadio II; un carcinoma de células de Merkel en el estadio II; un sarcoma de tejidos blandos de adultos en el estadio III; un cáncer de esófago en el estadio III; un carcinoma de células de Merkel en el estadio III; un cáncer epitelial de ovario en el estadio III; un cáncer de páncreas en el estadio III; un cáncer de las glándulas salivares en el estadio III; un cáncer de mama en el estadio IIIB; un cáncer de mama en el estadio IIIC; un sarcoma de tejidos blandos de adultos en el estadio IV; un cáncer de mama en el estadio IV; un cáncer de colon en el estadio IV; un cáncer de esófago en el estadio IV; un cáncer gástrico en el estadio IV; un melanoma en el estadio IV; un cáncer epitelial de ovario en el estadio IV; un cáncer de próstata en el estadio IV; un cáncer rectal en el estadio IV; un cáncer de las glándulas salivares en el estadio IV; un cáncer de páncreas en el estadio IVA; un cáncer de páncreas en el estadio IVB; una mastocitosis sistémica; una leucemia linfoblástica aguda infantil de células T; un cáncer testicular; un cáncer de tiroides; un tumor estromal gastrointestinal (GIST) maligno inoperable o metastásico; un tumor sólido de adultos no especificado; un glioma de tronco encefálico infantil no tratado; un carcinosarcoma uterino y un sarcoma uterino.

El término "cantidad efectiva" indica la cantidad de DAST que es efectiva para tratar cualquier síntoma o aspecto del cáncer. Las cantidades efectivas se pueden determinar de una manera rutinaria. Se proporciona seguidamente una guía adicional acerca de las dosificaciones y de los regímenes de administración.

El término "tratar" se usa convencionalmente, p.ej. el manejo o el cuidado de un individuo con la finalidad de combatir, aliviar, reducir, aligerar, mejorar, etc. uno o más de los síntomas asociados con un cáncer, que incluyen todos los cánceres que aquí se han mencionado. Una administración de unas cantidades efectivas de la DAST puede tratar uno o más aspectos de la enfermedad de cáncer, que incluyen, pero no se limitan a, causar una regresión del tumor; causar una muerte celular, causar una apoptosis, causar una necrosis; inhibir una proliferación de células; inhibir el crecimiento de un tumor, inhibir la metástasis de un tumor; inhibir la migración de un tumor, inhibir la invasión de un tumor; reducir la progresión de una enfermedad; estabilizar la enfermedad, reducir o inhibir una angiogénesis; prolongar la supervivencia de los pacientes; mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir los síntomas desfavorables asociados con un cáncer; y reducir la frecuencia, la gravedad, la intensidad y/o la duración de cualquiera de los aspectos antes mencionados.

Se puede tratar cualquier cáncer de acuerdo con el presente invento, independientemente del tipo o de la causa del cáncer, e independientemente de las lesiones genéticas asociadas con éste. Ejemplos de los cánceres que se

pueden tratar incluyen un GIST, una leucemia mieloide aguda, unos tumores de células cebadas; un SCLC, unos tumores de células germinales, un cáncer de mama, un neuroblastoma, un linfoma senonasal, etc.

5 Los cánceres que se pueden tratar incluyen, p.ej., unos cánceres que son primarios; que surgen a partir de un tumor primario junto a un sitio metastásico secundario; que se han tratado mediante una operación quirúrgica (p.ej., enteramente eliminados, sometidos a una resección quirúrgica, etc), que se han tratado por quimioterapia, radiación, ablación por radiofrecuencia y/o cualquier otra operación adjunta a una terapia con fármacos. Cualquier individuo puede ser de acuerdo con el invento, incluyendo, p.ej., unos mamíferos, tales como ratones, ratas, perros, gatos, primates no humanos, monos y seres humanos.

10 La capacidad de la DAST para tratar un cáncer con una resistencia adquirida a un agente inhibidor de KIT se puede determinar rutinariamente. Por ejemplo, el linaje de células hematopoyéticas de murino, dependiente de IL-3, Ba/F3, se puede cultivar de manera independiente de la IL-3 cuando se ha transfectado con una KIT activa constitutivamente (p.ej., que tiene una delección de los residuos de aminoácidos 557-558). Véase, p.ej., Tsujimura y colaboradores, Blood, 1999, 93:1319-1329. En la presencia de un agente inhibidor de KIT, tal como el imatinib, unas células que expresan el polipéptido de KIT activo constitutivamente experimentan una muerte celular como resultado de una inhibición de KIT. La presencia de una segunda mutación que confiere resistencia a la KIT rescata a las células. Unas células que expresan la doble mutación (de activación; resistencia a la KIT) son cultivadas en la presencia de la DAST. Las células que mueren son sensibles a la DAST, indicando su utilidad para tratar a unos pacientes que han adquirido una resistencia al agente inhibidor de KIT.

20 Unos ejemplos específicos de unos cánceres que se pueden tratar de acuerdo con el presente invento, incluyen los cánceres que tienen una delección de los residuos 557-558, y que tienen por lo menos una de las siguientes mutaciones: V654A, T670I, D820Y, N822K e Y823D.

25 Se proporcionan unos métodos de determinar si se ha de tratar con la DAST a un individuo que tiene un cáncer, que comprenden determinar la presencia de una mutación en un gen de KIT, en donde dicha mutación es una mutación activadora y/o de resistencia a un agente inhibidor de KIT, y administrar la DAST a un individuo que tiene una o más mutaciones previamente determinadas. La activación y las mutaciones de resistencia a un agente inhibidor de KIT han sido descritas anteriormente. Un individuo que es resistente a un agente inhibidor de KIT puede ser examinado en cuanto a la presencia de una mutación de activación y/o de resistencia (tal como las que se han enumerado con anterioridad), un individuo que tiene la(s) mutación(es) puede ser tratado con la DAST.

30 El término "DAST", como se usa en el presente texto, se refiere al siguiente compuesto: metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico de la fórmula I siguiente, incluyendo todos/as los/las polimorfos, hidratos, solvatos, sales aceptables farmacéuticamente o sus combinaciones. También se describen los metabolitos de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico y los profármacos de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico que se han preparado por medio de técnicas convencionales.

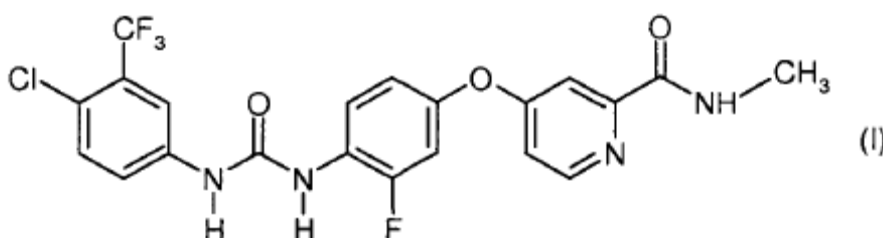
35 Unas apropiadas sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas por los expertos en la especialidad e incluyen unas sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 1-naftaleno-sulfónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen unas sales de bases inorgánicas, tales como unas sales que contienen cationes de metales alcalinos (p.ej., Li⁺, Na⁺ o K⁺), cationes de metales alcalino-térreos (p.ej., Mg⁺², Ca⁺² o Ba⁺²), el catión de amonio, así como unas sales de carácter ácido de bases orgánicas, que incluyen unos cationes de amonio sustituido con radicales alifáticos y aromáticos, y de amonio cuaternario, tales como los que surgen a partir de una protonación o peralquilación de trietilamina, N, N-dietil-amina, N, N-diciclohexil-amina, lisina, piridina, N,N-dimetilamino-piridina (DMAP), 1,4-diazabicio[2,2,2]octano (DABCO), 1,5-diazabicio[4,3,0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicio[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

Los solvatos para las finalidades del invento son aquellas formas del compuesto en las que unas moléculas de un disolvente forman un compuesto complejo en el estado sólido e incluyen por ejemplo etanol y metanol. Los hidratos son una forma específica de los solvatos, en la que la molécula de disolvente es agua.

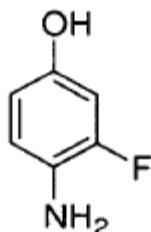
50 Los metabolitos de la DAST incluyen unos derivados oxidados en los que uno o más de los nitrógenos de urea, mostrados en la Fórmula I, está(n) sustituido(s) con un grupo hidroxilo. Los metabolitos de la DAST incluyen también unos compuestos análogos en los que el grupo de metil-amida mostrado en la Fórmula I es hidroxilado y luego desmetilado mediante una degradación metabólica. Los metabolitos de la DAST incluyen además unos derivados oxidados en donde el átomo de nitrógeno de piridina, mostrado en la Fórmula I está en la forma de un N-óxido (que, p.ej., lleva un sustituyente hidroxilo) conduciendo a las estructuras que se citan en la especialidad como 1-oxo-piridina y 1-hidroxi-piridina.

- La DAST puede ser modificada adicionalmente con unos grupos funcionales inestables que son disociados después de una administración *in vivo* para proporcionar el agente activo parental y el grupo (funcional) derivatizante farmacológicamente inactivo. Estos derivados, corrientemente citados como profármacos, se pueden usar, por ejemplo, para alterar las propiedades fisicoquímicas del agente activo, para dirigir al agente activo hacia la diana de un tejido específico, para reducir los efectos colaterales indeseados y/o para alterar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del agente activo (p.ej., solubilidad, absorción, bioestabilidad, y período de tiempo de liberación, véase "Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems" [Forma de dosificación farmacéutica y sistemas de suministro de fármacos] (sexta edición), coordinado en edición por Ansel y colaboradores, publicado por Williams & Wilkins, páginas 27-29, (1995)).
- Unas apropiadas reacciones, que incluyen una desalquilación en N, una desalquilación en O, una hidroxilación de radicales alifáticos, una hidroxilación de radicales aromáticos, una oxidación en N, una oxidación en S, una desaminación, unas reacciones de hidrólisis, una glucuronidación, una sulfatación y una acetilación (véase Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics [La base farmacológica de agentes terapéuticos] (novena edición) coordinadores de edición Molinoff y colaboradores, publicado por McGraw-Hill, páginas 11-13, (1996)).
- Unos apropiados profármacos de la DAST incluyen, p.ej., unos ésteres aceptables farmacéuticamente, bien tolerados, tales como unos ésteres de alquilo, incluyendo los ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o pentilo. Unos ésteres adicionales tales como los ésteres de fenil-alquilo de C₁-C₅ pueden ser útiles, aunque se prefiere el éster de metilo.
- Unos métodos para sintetizar profármacos se describen en las siguientes recopilaciones acerca de este tema.
- Higuchi, T.; Stella, V. coordinadores de edición, Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems [Profármacos como nuevos sistemas de suministro de fármacos]. ACS Symposium Series. American Chemical Society: Washington, DC (1975).
 - Roche, E. B. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs y Analogs [Diseño de propiedades biofarmacéuticas a través de profármacos y compuestos análogos]. American Pharmaceutical Association: Washington, DC (1977).
 - Sinkula, A. A.; Yalkowsky, S. H. J Pharm Sci. 1975, 64, 181-210.
 - Stella, V. J.; Charman, W. N. Naringrekar, V. H. Drugs 1985, 29, 455-473.
 - Bundgaard, H., coordinador de edición, Design of Prodrugs [Diseño de profármacos]. Elsevier: Nueva York (1985).
 - Stella, V. J.; Himmelstein, K. J. J. Med. Chem. 1980, 23, 1275-1282.
 - Han, H-K; Amidon, G. L. AAPS Pharmsci 2000, 2, 1- 11.
 - Denny, W. A. Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 577-595.
 - Wermuth, C. G. en Wermuth, C. G. coordinador de edición The Practice of Medicinal Chemistry [La práctica de la química medicinal] Academic Press: San Diego (1996), 697-715.
 - Balant, L. P.; Doelker, E. en Wolff, M. E. coordinador de edición Burgers Medicinal Chemistry and Drug Discovery [Química medicinal y descubrimiento de fármacos de Burger] John Wiley & Sons: Nueva York (1997), 949-982.

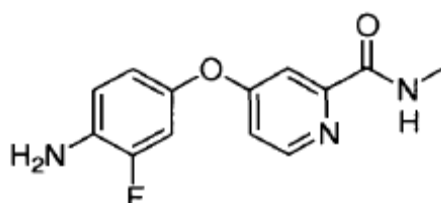
La Fórmula I es como sigue:



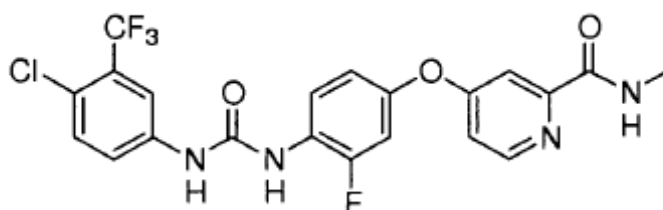
- 40 Siguen unos Ejemplos de la preparación de la DAST, de sales y de composiciones farmacéuticas de la misma:

Preparación del compuesto intermedio : 4-amino-3-fluoro-fenol

5 A un matraz seco purgado con argón se le añadió Pd al 10 %/C (80 mg) seguido por 3-fluoro-4-nitro-fenol (1,2 g, 7,64 mmol) en forma de una solución en acetato de etilo (40 ml). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el deseado producto con un material sólido de color tostado (940 mg, 7,39 mmol; rendimiento 97 %); ¹H-RMN (DMSO-d₆) 4,38 (s, 2H), 6,29-6,35 (m, 1 H), 6,41 (dd, J = 2,5, 12,7, 1 H), 6,52-6,62 (m, 1 H), 8,76 (s, 1 H),

Preparación del material de partida 1: metil-amida del ácido 4-(4-amino-3-fluoro-fenoxi)piridina-2-carboxílico

10 Una solución del compuesto intermedio 4-amino-3-fluoro-fenol, (500 mg, 3,9 mmol) en N,N-dimetil-acetamida (6 ml) enfriada a 0 °C se trató con terc.-butóxido de potasio (441 mg, 3,9 mmol). y la solución de color pardo se dejó en agitación a 0 °C durante 25 min. A la mezcla se le añadió 4-cloro-N-metil-2-piridina-carboxamida, (516 mg, 3,0 mmol) como una solución en dimetilacetamida (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se sofocó con H₂O (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2 x 30 ml), se secaron (con MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar un aceite de color pardo rojizo. La ¹H-RMN indicó la presencia de dimetilacetamida residual, por lo tanto el aceite se recogió en dietil-éter (50 ml) y se lavó adicionalmente con una salmuera (5 x 30 ml). La capa orgánica se secó (con MgSO₄) y se concentró para dar 950 mg del deseado producto, el material de partida 1, como un material sólido de color pardo rojizo, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ejemplo 1: Preparación de DAST: metil-amida del ácido 4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

25 A una solución de la dimetil-amida del ácido 4-(4-amino-3-fluoro-fenoxi)piridina-2-carboxílico (material de partida 1, 177 mg, 0,68 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo (150 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con dietil-éter. El material sólido resultante se recogió por filtración y se secó en vacío durante 4 h para proporcionar el compuesto del título (155 mg, 0,32 mmol; rendimiento 47 %); ¹H-RMN (DMSO-d₆) 2,78 (d, J = 4,9, 3H), 7,03-7,08 (m, 1 H), 7,16 (dd, J = 2,6, 5,6, 1 H), 7,32 (dd, J = 2,7, 11,6, 1 H), 7,39 (d, J = 2,5, 1 H), 7,60 (s, 2H), 8,07-8,18 (m, 2H), 8,50 (d, J = 5,7, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,74-8,80 (m, 1 H), 9,50 (s, 1 H); EM (HPLC/ES) [Espectro de masas (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento/pulverización eléctrica)] 483,06 m/z = (M+1).

Ejemplo 2: Preparación de la sal: hidrocloreto de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

El compuesto del Ejemplo 1 en forma de una base libre (2,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se añadió una mezcla de HCl y dioxano 4 M (en exceso). La solución se concentró luego en vacío para proporcionar 2,32 gramos de unos materiales sólidos de color blancuzco. La sal cruda se disolvió en etanol caliente (125 ml), se añadió carbón activado y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. La suspensión caliente se filtró a través de una almohadilla de Celite 521 y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El matraz se colocó en un congelador durante una noche. Los materiales sólidos cristalinos se recogieron mediante filtración con succión, se lavaron con etanol y luego con hexano, y se secaron con aire. Las aguas madres se concentraron y se dejó que una cristalización (en el congelador) tuviese lugar durante una noche. Una segunda cosecha de materiales sólidos se recogió y se combinó con la primera cosecha. La sal incolora se secó en un horno en vacío a 60 °C durante dos días. El rendimiento de la sal hidrocloreto obtenida fue de 1,72 g (79 %).

Punto de fusión: 215 °C

Análisis elemental

		Calculado	Encontrado
15	C	48,57	48,68
	H	3,11	2,76
	N	10,79	10,60
	Cl	13,65	13,63
20	F	14,63	14,88

Ejemplo 3: Preparación de la sal: mesilato de la metil-amida del ácido 444-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

El compuesto del Ejemplo 1 en forma de una base libre (2,25 g) se disolvió en etanol (100 ml) y se añadió una solución original del ácido metanosulfónico (en exceso). Luego la solución se concentró en vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. Se añadió etanol y se repitió el proceso de concentración, proporcionando 2,41 g de unos materiales sólidos de color blancuzco. La sal cruda se disolvió en etanol caliente (~125 ml) y luego se enfrió lentamente para cristalizar. Después de haberse alcanzado la temperatura ambiente, el matraz se colocó en un congelador durante una noche. El material cristalino incoloro se recogió por filtración con succión; la torta del filtro se lavó con etanol y luego con hexano y se secó con aire, para proporcionar 2,05 g de un material, que fue secado en un horno en vacío a 60 °C durante una noche.

Punto de fusión: 231 °C

Análisis elemental

		Calculado	Encontrado
35	C	45,64	45,34
	H	3,31	3,08
	N	9,68	9,44
	Cl	6,12	6,08
	F	13,13	13,42
40	S	5,54	5,59

Ejemplo 4: Preparación de la sal: fenilsulfonato de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

El compuesto del Ejemplo 1 en forma de una base libre (2,25 g) se suspendió en etanol (50 ml) y se añadió ácido bencenosulfónico (0,737 g) en etanol (50 ml). La mezcla se calentó con enérgica agitación. Todo el material sólido se disolvió para dar una solución de color rojizo. La solución se dejó enfriar a la temperatura ambiente y el matraz se sometió a un rascado. La formación de cristales fue lenta, se encontraron algunas semillas de nucleación, se añadieron a la solución y se colocaron en un congelador durante una noche. Se habían formado en el matraz unos materiales sólidos de color tostado grisáceo, el material se desmenuzó y se recogió por filtración con succión. Los materiales sólidos se lavaron con etanol y luego con hexano y se secaron con aire. Producto pesado: 2,05 g, rendimiento 69 %.

Punto de fusión: 213 °C

Análisis elemental

		Calculado	Encontrado
55	C	50,59	50,24
	H	3,30	3,50
	N	8,74	8,54
	F	11,86	11,79
	Cl	5,53	5,63
60	S	5,00	5,16

Ejemplo 5: Preparación de una dispersión sólida 1+4 de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico con una poli(vinilpirrolidona)

5 En un vial no tapado, una parte del compuesto del Ejemplo 1 en forma de una base libre se mezcló con cuatro partes de una poli(vinilpirrolidona) (PVP-25 / Kollidon® 25), y se disolvió en una cantidad suficiente de una mezcla 1:1 de acetona y etanol, hasta que todos los polvos estén en solución. El vial no tapado se colocó en un horno en vacío ajustado a 40 °C, y se dejó secar durante por lo menos 24-48 horas.

Ejemplo 6: Preparación de una dispersión sólida 1+3 de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico con una poli(vinilpirrolidona)

10 Una parte del compuesto de la Fórmula I en forma de una base y tres partes de una poli(vinilpirrolidona) (PVP 25 / Kollidon® 25) se disolvieron en 30 partes de una mezcla de acetona y etanol 80:20 (p/p = peso/peso). Usando un evaporador rotatorio en vacío, el disolvente se eliminó a 70 °C. El residuo seco se retiró desde el matraz de evaporación y se tamizó (630 µm).

Ejemplo 7: Preparación de una dispersión sólida 1+7 de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico con una poli(vinilpirrolidona)

15 Una parte del compuesto de la Fórmula I en forma de una base y siete partes de PVP 25 se disolvieron en 30 partes de una mezcla de acetona y etanol 80:20 (p/p = peso/peso)). Usando un evaporador en vacío rotatorio, el disolvente se eliminó a 70 °C. El residuo seco se retiró desde el matraz de evaporación y se tamizó (630 µm).

Ejemplo 8: Dispersión sólida de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico con una hidroxipropil celulosa (HPC) preparada por extrusión de una masa fundida

20 Dos partes del compuesto de Fórmula I en forma de una base se mezclaron con una parte de Maltitol y siete partes de HPC-M. La mezcla se extrudió usando una extrusora de doble husillo de laboratorio a una temperatura de 160-200 °C. El material extrudido se cortó y subsiguientemente se molió usando un molino de laboratorio por impactos. El polvo resultante se puede usar tal como está o se puede formular adicionalmente por ejemplo para dar unas formulaciones en saquitos, cápsulas o tabletas.

Ejemplo 9: Dispersión sólida de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico con una PVP y una croscarmellosa de sodio

30 Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de Fórmula I en forma de una base y 1,2 kg de PVP 25 en una mezcla de 6,4 kg de acetona y 1,6 kg de etanol. Usando un granulador en vacío de lecho fluidizado, esta solución se roció sobre un lecho de polvos de 1,6 kg de una croscarmellosa de sodio a una temperatura de 60-70 °C. Después de haber secado, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se puede usar tal como está o se puede formular adicionalmente por ejemplo para dar unas formulaciones de saquitos, cápsulas o tabletas.

Ejemplo 10: Dispersión sólida de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico con una PVP y un almidón glicolato de sodio

35 Este material se preparó de una manera similar a como se ha descrito en el Ejemplo 9 excepto que la solución se roció sobre un lecho de polvos de 1,6 kg de un almidón glicolato de sodio del Tipo A (Explotab®).

Ejemplo 11: Dispersión sólida de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico con una PVP y una croscarmellosa de sodio

40 Se preparó una solución del compuesto de Fórmula I en forma de una base y 1,6 kg de PVP 25 en una mezcla de 6,4 kg de acetona y 1,6 kg de etanol. Usando un granulador en vacío de lecho fluidizado, esta solución se roció sobre un lecho de polvos de 2 kg de una croscarmellosa de sodio a una temperatura de 60-70 °C. Después de haber secado, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se puede usar tal como está o se puede formular adicionalmente, por ejemplo, para dar unas formulaciones de saquitos, cápsulas o tabletas.

Ejemplo 12: Dispersión sólida de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico con una PVP, una croscarmellosa de sodio y una celulosa microcristalina

5 Este material se preparó de una manera similar a como se ha descrito en el Ejemplo 11, excepto que la solución se roció sobre un lecho de polvos que se componía de 1 kg de una croscarmellosa de sodio y 1 kg de una celulosa microcristalina.

Ejemplo 13: Dispersión sólida de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico con una HPC-SL y una croscarmellosa de sodio

10 Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de Fórmula I en forma de una base y 1,6 kg de una HPC-SL en 20 kg de acetona. Usando un granulador en vacío de lecho fluidizado, esta solución se roció sobre un lecho de polvos de 2 kg de una croscarmellosa de sodio a una temperatura de 40-60 °C. Después de haber secado, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se puede usar tal como está o se puede formular adicionalmente, por ejemplo, para dar unas formulaciones de saquitos, cápsulas o tabletas.

Ejemplo 14: Dispersión sólida de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico con una HPC-L y una croscarmellosa de sodio

15 Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de Fórmula I en forma de una base y 1,6 kg de una HPC-L en 28 kg de acetona. Usando un granulador en vacío de lecho fluidizado, esta solución se roció sobre un lecho de polvos de 2 kg de una croscarmellosa de sodio a una temperatura de 40-60 °C. Después de haber secado, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se puede usar tal como está o se puede formular adicionalmente, por ejemplo, para dar unas formulaciones de saquitos, cápsulas o tabletas.

Ejemplo 15: Tabletetas que contienen una dispersión sólida de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

25 El granulado del Ejemplo 11 se compactó con rodillos y se tamizó en 3 y 1 mm. Subsiguientemente, el granulado compactado se mezcló con 0,54 kg de una croscarmellosa de sodio, 24 g de una sílice anhídrica coloidal y 36 g de estearato de magnesio. Esta mezcla presta para ser prensada se comprimió en una prensa rotatoria para tabletetas para dar unas tabletetas que contenían 20, 50 y 100 mg del compuesto de Fórmula I. Las tabletetas pueden ser revestidas con una película para su protección frente a la luz.

Ejemplo 16: Tabletetas que contienen una dispersión sólida de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

30 El granulado del Ejemplo 12 se compactó con rodillos y se tamizó en 3 y 1 mm. Subsiguientemente, el granulado compactado se mezcló con 0,54 kg de una croscarmellosa de sodio, 24 g de una sílice anhídrica coloidal y 36 g de estearato de magnesio. Esta mezcla presta para ser prensada se comprimió en una prensa rotatoria para tabletetas para formar unas tabletetas que contenían 20, 50 y 100 mg del compuesto de Fórmula I. Las tabletetas pueden ser revestidas con una película para su protección frente a la luz.

Ejemplo 17: Tabletetas que contienen una dispersión sólida de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

35 Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de Fórmula I en forma de una base y 1,2 kg de PVP 25 en una mezcla de 6,4 kg de acetona y 1,6 kg de etanol. Usando un granulador en vacío de lecho fluidizado, esta solución se roció sobre un lecho de polvos que se componía de 0,8 kg de una croscarmellosa de sodio y de 0,8 kg de una celulosa microcristalina a una temperatura de 60-70 °C. Después de haber secado, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se compactó con rodillos y se tamizó en 3 y 1 mm. Subsiguientemente, el granulado compactado se mezcló con 1,34 kg de una croscarmellosa de sodio, 24 g de una sílice anhídrica coloidal y 36 g de estearato de magnesio. Esta mezcla presta para ser prensada se comprimió en una prensa rotatoria para tabletetas para formar unas tabletetas que contenían 20, 50 y 100 mg del compuesto de Fórmula I. Las tabletetas pueden ser revestidas con una película para su protección frente a la luz.

50 El nivel específico de dosis y la frecuencia de dosificación pueden variar, dependiendo de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del agente activo, su estabilidad metabólica y la duración de su acción, la velocidad de excreción, la modalidad y el período de tiempo de administración, la edad, el peso corporal, el estado de salud, el género, la dieta, unos parámetros hematológicos y biológicos de línea de base, (p.ej. WBC's (leucocitos), granulocitos, plaquetas, hemoglobina, creatinina, bilirrubina, albúmina, etc.,) del individuo, y de la gravedad, la intensidad, el estadio del cáncer, el sitio primario del cáncer, el tamaño de la lesión causada por el

cáncer, la presencia o la extensión de metástasis, el estado quirúrgico, la progresión de la enfermedad (es decir si es agresiva), etc., de la enfermedad.

5 La DAST se puede administrar en cualquier forma por cualquier ruta efectiva, que incluye, p.ej., las vías oral, parenteral, enteral, intraperitoneal, tópica, transdérmica (p.ej. usando cualquier parche clásico), oftálmica, nasal, local, no orales, tal como por aerosol, por atomización, por inhalación, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal, sublingual, rectal, vaginal, intraarterial, intratecal, intratumoral, etc. La DAST se puede administrar directamente al sitio de un tumor, ya sea antes o después de una operación quirúrgica. Se puede administrar a solas o en combinación con cualesquiera ingredientes, activos o inactivos.

10 La DAST se puede administrar por la vía oral usando la composición farmacéutica del presente invento. Las dosificaciones variarán generalmente, basándose en el peso corporal, desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg; desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 40 mg/kg; desde aproximadamente 5 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg; desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 25 mg/kg; a aproximadamente 10 mg/kg; a aproximadamente 20 mg/kg; a aproximadamente 25 mg/kg; a aproximadamente 30 mg/kg; etc.

15 Se puede usar de acuerdo con el presente invento cualquier apropiado intervalo de dosificación. Por ejemplo la DAST se puede administrar una vez, dos veces (BID), tres, cuatro, etc., veces por día. Por ejemplo, se pueden administrar una vez, dos veces o tres veces por día aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, o aproximadamente 800 mg.

20 La DAST se puede administrar en cualquier momento apropiado. Por ejemplo, ella se puede administrar de manera rutinaria como otros agentes quimioterapéuticos; ella se puede administrar como un bolo antes de una intervención quirúrgica; antes o después de una ablación por radiación o por radiofrecuencia y otros tratamientos con energía, posteriormente a una operación quirúrgica, previamente a una operación quirúrgica, etc.

25 La DAST se puede combinar adicionalmente con cualquier otro apropiado aditivo o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichos aditivos incluyen cualquiera de los que se usan convencionalmente, tales como los que se han descrito en Remington: The Science and Practice of Pharmacy [La ciencia y la practica de farmacia] (Gennaro y Gennaro, coordinadores de edición, 20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2000); Theory and Practice of Industrial Pharmacy [Teoría y práctica de la farmacia industrial] (Lachman y colaboradores, coordinadores de edición 3ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 1986); Encyclopedia of Pharmaceutical Technology [Enciclopedia de la tecnología farmacéutica] (Swarbrick y Boylan, coordinadores de edición, 2ª edición, Marcel Dekker, 2002).

30 La DAST y las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden estar en cualquier forma apropiada, sin ninguna limitación. Las formas apropiadas para su uso por vía oral incluyen tabletas, trociscos, losanges, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, soluciones, jarabes y elixires. Las composiciones destinadas a su uso por vía oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la especialidad para la producción de composiciones farmacéuticas.

35 La DAST se puede formular junto con otros ingredientes, p.ej., "vehículos farmacéuticamente aceptables" o "excipientes" para indicar que ellos se combinan con el fármaco activo, y se puede administrar de una manera segura a un individuo con finalidades terapéuticas. Estos ingredientes incluyen agentes antioxidantes, agentes conservantes, tintes, composiciones para el revestimiento de tabletas, agentes plastificantes, vehículos inertes, excipientes, polímeros, materiales de revestimiento, barreras osmóticas, dispositivos y agentes que deceleran o retardan la solubilidad, etc.

40 Las composiciones farmacéuticas destinadas a su uso por vía oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier apropiado método conocido en la especialidad para la producción de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el conjunto que se compone de diluyentes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes (saborizantes), agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar unas preparaciones sabrosas.

45 Unos excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son apropiados para la producción de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, unos diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; unos agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, un almidón de maíz, o ácido algínico; y unos agentes aglutinantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

50 Las composiciones farmacéuticas destinadas a su uso por vía oral se pueden presentar también en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente

activo se mezcla con agua y con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, una parafina líquida o aceite de oliva.

5 Se pueden usar también unas suspensiones acuosas que contienen los materiales activos en mezcla con unos excipientes apropiados para la producción de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son unos agentes suspendedores, por ejemplo una carboximetilcelulosa de sodio, una metilcelulosa, una hidroxipropil-metilcelulosa, un alginato de sodio, una poli(vinilpirrolidona), una goma tragacanto y una goma arábica; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido presente en la naturaleza, por ejemplo, una lecitina, o unos productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo un poli(oxietilen) estearato, o unos productos de condensación de óxido de etileno con unos alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo un poli(oxietilen) estearato o unos productos de condensación de óxido de etileno con unos ésteres parciales que se derivan de ácidos grasos y de hexitol, tales como un monooleato de poli(oxietilen) sorbitol, o unos productos de condensación de óxido de etileno con unos ésteres parciales que se derivan de ácidos grasos y de anhídridos de hexitol, por ejemplo un monooleato de polietilen sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes (saborizantes) y uno o más agentes edulcorantes tales como sucrosa o sacarina.

20 Unos polvos y gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspendedor y uno o más conservantes. Unos apropiados agentes dispersantes o humectantes y unos agentes suspendedores son ejemplificados por los ya mencionados con anterioridad. Unos excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes, saborizantes y colorantes pueden estar presentes también.

25 La DAST y las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden estar también en la forma de unas formulaciones líquidas no acuosas, p.ej. unas suspensiones oleosas que pueden ser formuladas suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de aráquida, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de cacahuete, o en un aceite mineral tal como una parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, una parafina dura o alcohol cetílico. Unos agentes edulcorantes tales como los más arriba expuestos, y unos agentes aromatizantes (saborizantes) se pueden añadir para proporcionar unas formulaciones orales sabrosas. Estas composiciones pueden ser conservadas mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

30 La DAST y las composiciones farmacéuticas del invento pueden también estar en la forma de unas emulsiones del tipo de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de aráquida, o un aceite mineral, por ejemplo una parafina líquida o unas mezclas de éstos. Unos apropiados agentes emulsionantes pueden ser unas gomas presentes en la naturaleza, por ejemplo una goma arábica o una goma de tragacanto, unos fosfátidos presentes en la naturaleza, por ejemplo lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales que se derivan de ácidos grasos y de anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y unos productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo un monooleato de poli(oxietilen)sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes o saborizantes..

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilen glicol, sorbitol o sucrosa. Dichas formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante y unos agentes aromatizantes y colorantes.

40 La DAST y las composiciones farmacéuticas del invento se pueden administrar también en la forma de unos supositorios para la administración por vía rectal o vaginal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un apropiado excipiente no irritante, que es sólido a las temperaturas ordinarias, pero que es líquido a la temperatura rectal o a la temperatura vaginal, y por lo tanto se fundirá en el recto o en la vagina para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y poli(etilen glicoles).

45 La DAST y las composiciones farmacéuticas del invento se pueden también administrar por vía transdérmica usando unos métodos conocidos por los expertos en la especialidad (véase, por ejemplo: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications" [Medicaciones sistémicas controladas por vía transdérmica]; Marcel Dekker, Inc.; 1987, y el documento WO94/04157 de Lipp y colaboradores). Por ejemplo, una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula I en un apropiado disolvente volátil, que contiene opcionalmente unos agentes intensificadores de la penetración, se puede combinar con unos aditivos adicionales conocidos por los expertos en la especialidad, tales como materiales de matriz y bactericidas. Después de una esterilización, la mezcla resultante se puede formular siguiendo unos procedimientos conocidos para dar unas formas de dosificación. Además, para efectuar el tratamiento con agentes emulsionantes y agua, se puede formular una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula I para dar una loción o pomada.

55 Unos apropiados disolventes para el tratamiento de sistemas de suministro transdérmicos son conocidos por los expertos en la especialidad, e incluyen unos alcoholes inferiores tales como etanol o alcohol isopropílico, unas cetonas inferiores tales como acetona, unos ésteres de ácidos carboxílicos inferiores tales como acetato de etilo,

unos éteres polares tales como tetrahidrofurano, unos hidrocarburos inferiores tales como hexano, ciclohexano o benceno, o unos hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoroetano o triclorofluoroetano. Unos disolventes apropiados pueden incluir también unas mezclas de uno o más materiales seleccionados entre alcoholes inferiores, cetonas inferiores, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores, éteres polares, hidrocarburos inferiores e hidrocarburos halogenados.

Unos apropiados materiales intensificadores de la penetración para un sistema de suministro transdérmico son conocidos por los expertos en la especialidad, e incluyen, por ejemplo, unos alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos tales como etanol, propilen glicol o alcohol bencílico, unos alcoholes grasos de C8-C18 saturados o insaturados tales como alcohol laurílico o alcohol cetílico, unos ácidos grasos de C8-C18 saturados o insaturados tales como ácido esteárico, unos ésteres de ácidos grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos tales como los ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, terc.-butilo o monoglicerol de ácido acético, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico o ácido palmítico, o unos diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos tales como adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, sebacato de diisopropilo, maleato de diisopropilo o fumarato de diisopropilo. Unos adicionales materiales intensificadores de la penetración incluyen unos derivados fosfatídílicos tales como una lecitina o cefalina, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y unos éteres tales como dimetil isosorbida y el éter monoetilico de di(etilenglicol). Unas apropiadas formulaciones intensificadoras de la penetración pueden incluir también unas mezclas de uno o más materiales seleccionados entre alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, alcoholes grasos de C8-C18 saturados o insaturados, ácidos grasos de C8-C18 saturados o insaturados, ésteres de ácidos grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos, diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos, derivados fosfatídílicos, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres.

Unos apropiados materiales aglutinantes para sistemas de suministro transdérmico son conocidos por los expertos en la especialidad, e incluyen poliacrilatos, siliconas, poliuretanos, polímeros de bloques, copolímeros de estireno y butadieno, y cauchos naturales y sintéticos. Se pueden usar como componentes de matriz también unos éteres de celulosas, unos polietilenos derivatizados y unos silicatos. Se pueden añadir, con el fin de aumentar la viscosidad de la matriz, unos aditivos adicionales, tales como unas/os resinas o aceites viscosas/os.

Unas composiciones que comprenden unos compuestos precursores se pueden formular también para conseguir una liberación controlada, en donde la liberación del ingrediente activo es regulada o modulada para conseguir una velocidad deseada de suministro dentro de la circulación sistémica. Una liberación controlada de una formulación puede ser pulsada, retrasada, prolongada, lenta, permanente, inmediata, rápida, muy rápida, etc. Ella puede comprender una o más formulaciones de liberación, por ejemplo unos componentes de liberación prolongada e inmediata. Unos sistemas de suministro prolongado se pueden utilizar para conseguir una dosificación interna de una vez cada 24 horas, una vez cada 12 horas, una vez cada 8 horas, una vez cada 6 horas, etc. La forma de dosificación o el sistema de suministro puede ser una tableta o una cápsula idónea para una liberación prolongada, pero se puede usar también un líquido o una suspensión de liberación prolongada. Se puede producir una formulación farmacéutica de liberación controlada que mantiene la liberación de, y los niveles en sangre y plasma de pico de, la DAST.

En unas preferidas composiciones farmacéuticas orales sólidas de acuerdo con el invento, por lo menos un 25 % de la DAST existe en forma de un precipitado concomitante, de manera más preferible por lo menos un 40 % de la DAST existe como un precipitado concomitante.

La micronización (= reducción a un tamaño de micrómetros) se puede conseguir por unos métodos clásicos de molienda, preferiblemente por una molienda Chat, conocida por una persona experta. La forma micronizada puede tener un tamaño medio de partículas de desde 0,5 hasta 10 μm , de manera preferible de desde 1 hasta 6 μm , de manera más preferible de desde 1 hasta 3 μm . El tamaño de partículas indicado es la media de la distribución de tamaños de partículas, medida por una difracción de rayos láser conocida por una persona experta (dispositivo de medición: HELOS, de Sympatec).

Unas composiciones farmacéuticas que son preferidas comprenden la DAST en una proporción de por lo menos un 25 %, de manera preferible de por lo menos un 45 %, de manera más preferible de por lo menos un 50 %, de manera incluso más preferible de por lo menos un 55 %, en peso de la composición. Unas proporciones de por lo menos un 62 %, o de por lo menos un 69 %, o de por lo menos un 75 %, en peso de la composición se pueden usar en ciertas circunstancias. Unos métodos para preparar dichas formulaciones se divulgan en las solicitudes de patentes internacionales publicadas WO05/009961, publicada el 3 de febrero de 2005, y WO06/026500, publicada el 9 de marzo de 2006.

Las siguientes formas de realización específicas preferidas han de ser consideradas como meramente ilustrativas del resto de la divulgación.

Ejemplos biológicos

Generación de linajes de células Ba/F3 que expresan c-KIT

El ADNc (cromosomal) que codifica un c-KIT humano de plena longitud con una deleción en el Exón 11 que eliminaba los residuos de aminoácidos 557-558 fue ligado dentro del vector de expresión de mamífero pCIneo (de Promega). Se generaron unas variantes resistentes al imatinib (Gleevec) del mutante por deleción en el Exón 11 de KIT. Todas las mutaciones fueron confirmadas por una secuenciación de ADN.

Los vectores de expresión que codifican el mutante del Exón 11 de c-KIT o sus variantes mutantes resistentes al imatinib (Gleevec) se transfectaron dentro de células Ba/F3 por electroporación. Se aplicó una presión selectiva a las células transfectadas por eliminación de la IL-3 a partir del medio de cultivo. Después de unas poblaciones independientes de las IL, se aplicó una presión selectiva adicional haciendo crecer las células también en la presencia de 1 mg/ml de G418. Se encontró que las porciones agrupadas estables resultantes de células Ba/F3 expresan c-KIT por una transferencia de borrón Western usando un anticuerpo específico para c-KIT. Las porciones agrupadas estables fueron caracterizadas adicionalmente mediante secuenciación de un ADN genómico para confirmar la presencia del ADNc de c-KIT transfectado.

Ensayo de proliferación de células

Este ensayo utiliza un ATP celular como un marcador para la proliferación y viabilidad de las células. En el día 1, unas células Ba/F3 se sembraron en unas placas de 96 pocillos (Costar 3603) a razón de 10.000 células por pocillo en un FBS (suero de ternero fetal) al 10 % en un medio RPMI con 1 mg/ml de G418. Se añadieron a las células unos compuestos de ensayo, diluidos en serie en el mismo medio a razón de 10x para una respuesta de dosis de ocho puntos con el fin de dar lugar a unas concentraciones finales que fluctuaban desde 0,6 hasta 10.000 nM. Las placas fueron luego incubadas en una incubadora con CO₂ al 5 % a 37°C durante 3 días. Después de 72 h, se añadieron a cada pocillo 100 microlitos de un reactivo de lisis/luciferasa (CellTiter-Glo, de Promega G7573). Las células fueron luego incubadas sobre un sacudidor durante 5 minutos a la temperatura ambiente, y se midió la luminiscencia en un espectrofotómetro Victor 5 (de Perkin Elmer). La inhibición del crecimiento se midió comparando una señal de luminiscencia procedente de células tratadas con la de células no tratadas en unas placas de ensayo, y el análisis de la CI₅₀ de la inhibición de la proliferación celular por los compuestos se analizó usando un sistema lógico software "Analyze 5 in-house". Los valores de la CI₅₀ obtenidos para el imatinib (Gleevec) y el Nexavar en los diversos linajes de células Ba/F3 que expresan c-KIT se recopilan en la Tabla 1. Los valores de la CI₅₀ son los valores medios calculados a partir de por lo menos tres experimentos.

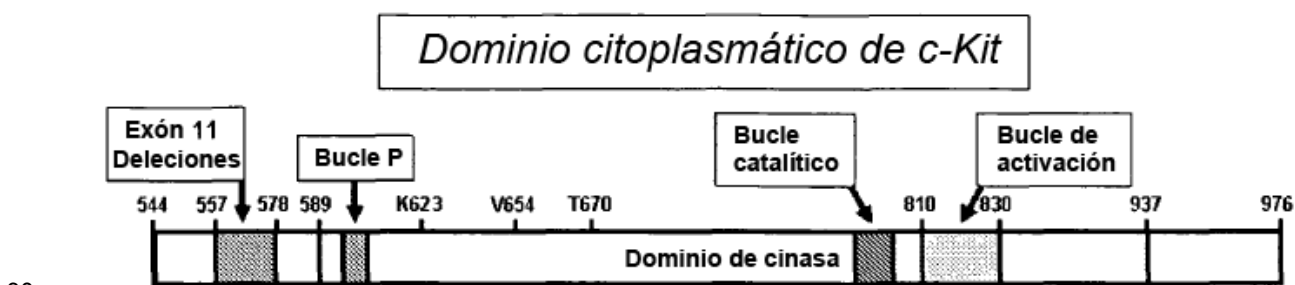


Tabla 1. CI₅₀ media [en nM] para la proliferación de células de Ba/F3 que expresan c-KIT, n ≥ 3

Inhibidor	Exón 11 deleción	Exón 11 + V654A	Exón 11 + T60I	Exón 11 + D816G	Exón 11 + N822K	Exón 11 + Y823D
Imatinib (Gleevec)	5	168	> 10.000	87	221	295
DAST	7	38	19	14	12	129*

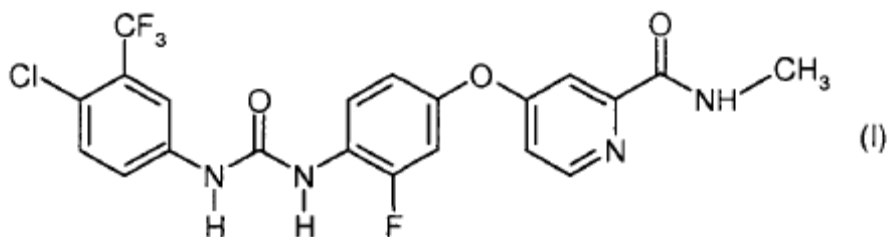
Tabla 2

K	P	M	Y	E	V	Q	W	K	V	V	E	E	I	N	G	N	N
50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
Y	V	Y	I	D	P	T	Q	L	P	Y	D	H					
68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80					

Se describen los siguientes aspectos:

1. Un método de tratar un cáncer en un individuo que necesita del mismo, en donde dicho cáncer era inicialmente sensible a un agente inhibidor de la tirosina cinasa KIT y había adquirido una resistencia a dicho agente inhibidor de la tirosina cinasa KIT, comprendiendo dicho método:

- 5 administrar a dicho individuo una cantidad efectiva de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico de la Fórmula I siguiente, que incluye todos/as los/las polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos, profármacos, solvatos o combinaciones de los/as mismos/as.



- 10 2. Un método como en el aspecto 1 en donde el cáncer ha adquirido una resistencia a uno de los siguientes agentes inhibidores de KIT:

mesilato de imatinib, derivados de mesilato de imatinib, sales de mesilato de imatinib; PP1 (4-amino-5-(4-metil-fenil)-7-(t-butil)pirazolo[3,4-d]pirimidina); MLN518 (CT53518); PD180970; SU112481 SU5416; SU5414; SU6597; SU6663 o SU6561.

- 15 3. Un método como en el aspecto 1 en donde dicho cáncer es uno o más seleccionado(s) entre un tumor estromal gastrointestinal (GIST) maligno, un tumor estromal gastrointestinal (GIST) benigno, un tumor mesenquimal del tracto intestinal, una leucemia mielógena crónica, un tumor de células cebadas, un SCLC, tumores de células germinales, un cáncer de mama y/o un neuroblastoma.

- 20 4. Un método como en el aspecto 1 en donde el cáncer ha adquirido una resistencia al mesilato de imatinib.

5. Un método del aspecto 1 en donde dicha resistencia adquirida de dicho cáncer es asociada con una mutación secundaria en un gen de KIT mutado en el tumor primario.

6. Un método del aspecto 5 en donde dicha mutación secundaria está en el dominio catalítico de la cinasa.

7. Un método como en el aspecto 5 en donde la mutación está en los Exones 13, 14 y/o 17.

- 25 8. Un método como en el aspecto 5 en donde la mutación está en los residuos 654, 670, 716.816, 820, 822 y 823.

9. Un método como en el aspecto 5 en donde la mutación está en los residuos 650-654.

10. Un método como en el aspecto 5 en donde la mutación está en los residuos 670-674.

11. Un método como en el aspecto 5 en donde la mutación está en los residuos 816-824.

- 30 12. Un método como en el aspecto 5 en donde la mutación secundaria es una o más de las V654A (Exón 13), T670I (Exón 14), T670E, D716N, S709F (Exón 14), D816G, D816E (Exón 17), D820E, D820Y, D820G N822K, Y823D (Exón 17), o unas deleciones y otras sustituciones de aminoácidos en dichas posiciones o en posiciones adyacentes.

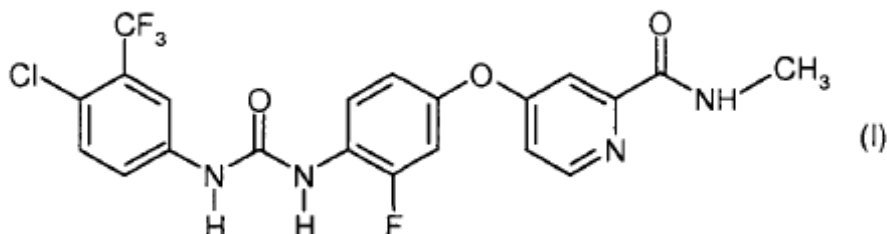
13. Un método como en el aspecto 5 en donde la mutación secundaria es una o más de

- 35 i) una deleción de los residuos de aminoácidos 557-558;
 ii) una deleción de los residuos de aminoácidos 551-555;
 iii) una deleción de los residuos de aminoácidos 550-558;
 iv) una deleción de los residuos de aminoácidos 559-560;

- v) una deleción de los residuos de aminoácidos 557-561;
vi) una deleción de los residuos de aminoácidos 554-558;
vii) una deleción de los residuos de aminoácidos 552-557;
viii) unas mutaciones en el residuo 559, incluyendo las V559D, V559A o V559G;
ix) unas mutaciones en el residuo 560, incluyendo las V560D, V560E o V560G;
x) la W557S, a solas, o en combinación con una deleción de los aminoácidos 552-556;
xi) unas mutaciones en el residuo de aminoácido 557, incluyendo la W557R; y
xii) unas mutaciones en el residuo de aminoácido 576, incluyendo la L576P.
14. Un método como en el aspecto 5 en donde la mutación secundaria es una deleción de los residuos 557-558 y por lo menos una de las siguientes mutaciones: V654A, T670I, D820Y, N822K o Y823D.

15. Un método de tratar un cáncer en un individuo que necesita del mismo, teniendo dicho cáncer una mutación primaria y/o secundaria del gen de KIT en el tumor primario, comprendiendo dicho método:

- administrar a dicho individuo una cantidad efectiva de la metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico de la Fórmula I siguiente, que incluye todos/as los/las polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos, profármacos, solvatos o combinaciones de los/as mismos/as.



16. Un método del aspecto 15, en donde dicha mutación primaria y/o secundaria del gen de KIT en el tumor primario es asociada con una resistencia adquirida de dicho cáncer a un agente inhibidor de la tirosina cinasa KIT.

17. Un método del aspecto 15, en donde dicha mutación secundaria está en el dominio catalítico de la cinasa.

18. Un método como en el aspecto 15 en donde la mutación está en los Exones 13, 14 y/o 17.

19. Un método como en el aspecto 15 en donde la mutación está en los residuos 654, 670, 716, 816, 820, 822 y 823.

20. Un método como en el aspecto 15 en donde la mutación está en los residuos 650-654.

21. Un método como en el aspecto 15 en donde la mutación está en los residuos 670-674.

22. Un método como en el aspecto 15 en donde la mutación está en los residuos 816-824.

23. Un método como en el aspecto 15 en donde la mutación secundaria es una o más de las V654A (Exón 13), T670I (Exón 14), T670E, D716N, S709F (Exón 14), D816G, D816E (Exón 17), D820E, D820Y, D820G N822K, Y823D (Exón 17), o unas deleciones y otras sustituciones de aminoácidos en dichas posiciones o en posiciones adyacentes.

24. Un método como en el aspecto 15 en donde la mutación secundaria es es una o más de

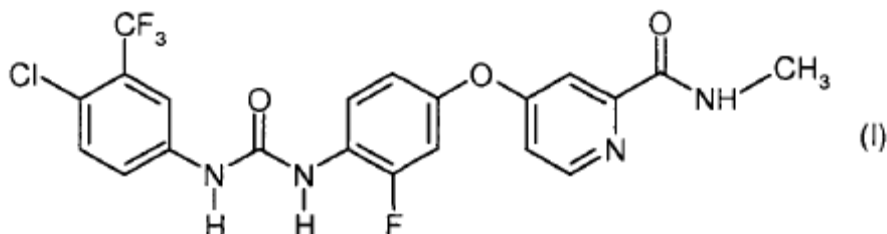
- i) una deleción de los residuos de aminoácidos 557-558;
ii) una deleción de los residuos de aminoácidos 551-555;
iii) una deleción de los residuos de aminoácidos 550-558;
iv) una deleción de los residuos de aminoácidos 559-560;
v) una deleción de los residuos de aminoácidos 557-561;
vi) una deleción de los residuos de aminoácidos 554-558;
vii) una deleción de los residuos de aminoácidos 552-557;
viii) unas mutaciones en el residuo 559, incluyendo las V559D, V559A o V559G;

- ix) unas mutaciones en el residuo 560, incluyendo las V560D, V560E, o V560G;
- x) la W557S, a solas o en combinación con una deleción de los aminoácidos 552-556;
- xi) unas mutaciones en el residuo de aminoácido 557, incluyendo la W557R; y
- xii) unas mutaciones en el residuo de aminoácido 576, incluyendo la L576P.

5 25. Un método como en el aspecto 15 en donde la mutación secundaria es una deleción de los residuos 557-558 y por lo menos una de las siguientes mutaciones: V654A, T670I, D820Y, N822K o Y823D.

26. Un método de tratar un cáncer en un individuo que necesita del mismo, teniendo dicho cáncer una mutación primaria y/o secundaria del gen de KIT, asociada con una resistencia o una resistencia adquirida al mesilato de imatinib, derivados del mesilato de imatinib o sales del mesilato de imatinib, comprendiendo dicho método:

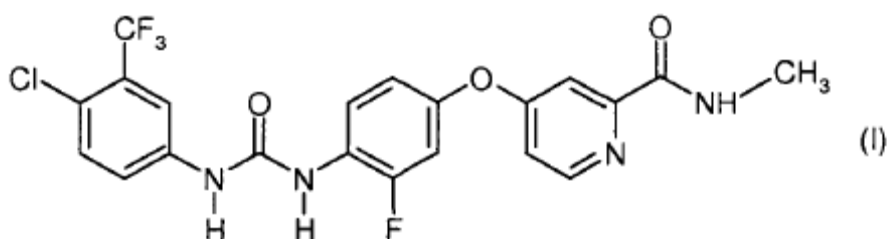
10 administrar a dicho individuo una cantidad efectiva del compuesto metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico de la Fórmula I siguiente, que incluye todos/as los/las polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos, profármacos, solvatos o combinaciones de los/as mismos/as



15 27. Un método de tratar un cáncer en un individuo humano con el mesilato de imatinib, derivados del mesilato de imatinib o sales del mesilato de imatinib, que comprende adicionalmente:

administrar a dicho individuo una cantidad efectiva del compuesto metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico de la Fórmula I siguiente, que incluye todos/as los/las polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos, profármacos, solvatos o combinaciones de los/as mismos/as

20



28. Un método como en el aspecto 1 o 27 en donde el cáncer que es tratado es: una leucemia mielógena crónica en la fase acelerada; una leucemia eritroide aguda; una leucemia linfoblástica aguda; una leucemia linfoblástica aguda en remisión; una leucemia linfocítica aguda; una leucemia monoblástica aguda y monocítica aguda; una leucemia mielógena aguda; una leucemia mielode aguda; un adenocarcinoma de la próstata; un carcinoma quístico adenoide de la cabeza y del cuello; un tumor estromal gastrointestinal avanzado; una metaplasia mieloide agnoscénica; un oligodendroglioma anaplásico; un astrocitoma; una leucemia linfoblástica aguda de adultos de células B; una leucemia mielógena crónica en la fase blástica; unas metástasis óseas; un tumor cerebral; un cáncer de mama; un cáncer; un cáncer del sistema nervioso central; una leucemia linfoblástica aguda infantil; una leucemia linfoblástica aguda infantil en remisión; un tumor de células germinales del sistema nervioso central infantil; una leucemia mielógena crónica infantil; un sarcoma de tejidos blandos infantil; un cordoma; una leucemia eosinofílica crónica (CEL); una mielofibrosis idiopática crónica; una leucemia mielógena crónica; una leucemia mielode crónica; una leucemia mielomonocítica crónica; una leucemia mielógena crónica en la fase crónica; un cáncer de colon; un cáncer colorrectal; un dermatofibrosarcoma; un dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP); un tumor desmoide; una eosinofilia; un sarcoma de Kaposi epidémico; una trombocitemia esencial; la familia de tumores de Ewing; un cáncer de pulmón de células pequeñas en el estadio extensivo; un cáncer del tubo de Falopio; una hipereosinofilia familiar;

35

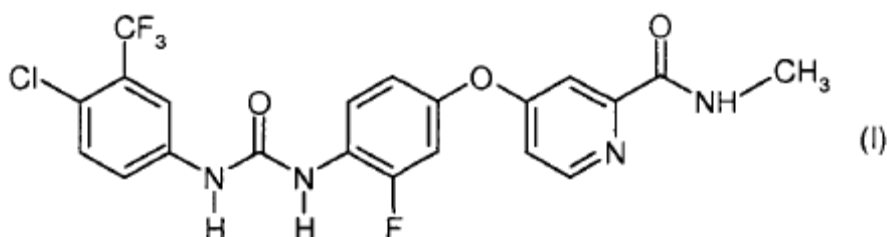
un fibrosarcoma; un adenocarcinoma gástrico; un neoplasma gastrointestinal; un tumor estromal gastrointestinal; un glioblastoma; un glioma; un gliosarcoma; un meningioma del grado I; un meningioma del grado II; un meningioma del grado III; un cáncer hematopoyético y linfoide; un astrocitoma cerebral infantil de alto grado; un síndrome hipereosinofílico; una fibrosis pulmonar idiopática; una leucemia linfoblástica aguda de adultos en la fase L1; una leucemia linfoblástica aguda de adultos en la fase L2; una leucemia linfocítica aguda en la fase L2; una leucemia mieloide crónica; una leucemia mieloide en la fase crónica; una disfunción y un neoplasma de hígado; una enfermedad pulmonar; la fase blástica linfoide de una leucemia mieloide crónica; un cáncer de mama masculino; un histiocitoma fibroso maligno; una mastocitosis; un hemangiopericitoma meníngeo; un meningioma; otro meningioma; otro meningioma; un cáncer metastásico; unos tumores sólidos metastásicos; una mielofibrosis; una leucemia mieloide crónica; una leucemia mieloide crónica en la fase acelerada; una leucemia mieloide crónica en la fase crónica; una metaplasia mieloide; un trastorno mieloproliferativo (MPD) con eosinofilia; un neuroblastoma; una leucemia linfoblástica aguda infantil no T, no B; un oligodendroglioma; un osteosarcoma; un tumor de ovario de células germinales; un tumor de ovario de bajo potencial maligno; unos neoplasmas de ovario; un cáncer de páncreas; unos neoplasmas pélvicos; un cáncer de la cavidad peritoneal; unos neoplasmas peritoneales; una leucemia mielógena crónica positiva para el cromosoma de Filadelfia; una leucemia linfoblástica aguda positiva para Filadelfia; una leucemia mieloide crónica positiva para Filadelfia en crisis blástica mieloide; una policitemia vera; una fibrosis pulmonar; un tumor cerebral recurrente en adultos, un sarcoma de tejidos blandos recurrente de adultos; un cáncer de mama recurrente; un cáncer de colon recurrente; un cáncer de esófago recurrente; un cáncer gástrico recurrente; un glioblastoma multiforme recurrente (GBM); un sarcoma de Kaposi recurrente; un melanoma recurrente; un carcinoma de células de Merkel recurrente; un cáncer epitelial de ovario recurrente; un cáncer de páncreas recurrente; un cáncer de próstata recurrente; un cáncer rectal recurrente; un cáncer de las glándulas salivares recurrente; un cáncer de pulmón de células pequeñas recurrente; unos tumores recurrentes de la familia de Ewing; un sarcoma uterino recurrente; una leucemia mielógena crónica en recaída; una artritis reumatoide; un carcinoma adenoide quístico de las glándulas salivares; un sarcoma; un cáncer de pulmón de células pequeñas; un melanoma en el estadio II; un carcinoma de células de Merkel en el estadio II; un sarcoma de tejidos blandos de adultos en el estadio III; un cáncer de esófago en el estadio III; un carcinoma de células de Merkel en el estadio III; un cáncer epitelial de ovario en el estadio III; un cáncer de páncreas en el estadio III; un cáncer de las glándulas salivares en el estadio III; un cáncer de mama en el estadio IIIB; un cáncer de mama en el estadio IIIC; un sarcoma de tejidos blandos de adultos en el estadio IV; un cáncer de mama en el estadio IV; un cáncer de colon en el estadio IV; un cáncer de esófago en el estadio IV; un cáncer gástrico en el estadio IV; un melanoma en el estadio IV; un cáncer epitelial de ovario en el estadio IV; un cáncer de próstata en el estadio IV; un cáncer rectal en el estadio IV; un cáncer de las glándulas salivares en el estadio IV; un cáncer de páncreas en el estadio IVA; un cáncer de páncreas en el estadio IVB; una mastocitosis sistémica; una leucemia linfoblástica aguda infantil de células T; un cáncer testicular; un cáncer de tiroides; un tumor estromal gastrointestinal (GIST) maligno inoperable o metastásico; un tumor sólido de adultos no especificado; un glioma de tronco encefálico infantil no tratado; un carcinosarcoma uterino y un sarcoma uterino.

29. Un método de tratar un cáncer en un individuo que tiene una resistencia adquirida al imatinib, que comprende:

administrar una cantidad efectiva de la DAST a dicho individuo.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico de la Fórmula I que incluye todos/as los/as polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, derivados oxidados, en donde uno o más de los nitrógenos de urea mostrados en la Fórmula I está(n) sustituido(s) con un grupo hidroxilo o en donde el átomo de nitrógeno de piridina está en la forma de un N-óxido, compuestos análogos en donde el grupo de metil-amida mostrado en la Fórmula I es hidroxilado y luego desmetilado, ésteres farmacéuticamente aceptables, solvatos, o combinaciones de los mismos, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un individuo que necesita del mismo, en donde dicho cáncer era inicialmente sensible a un agente inhibidor de la tirosina cinasa KIT y había adquirido una resistencia a dicho agente inhibidor de la tirosina cinasa KIT, y en donde dicho cáncer tiene una mutación primaria y/o secundaria del gen de KIT en el tumor primario.



2. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cáncer ha adquirido una resistencia a uno de los siguientes agentes inhibidores de KIT:

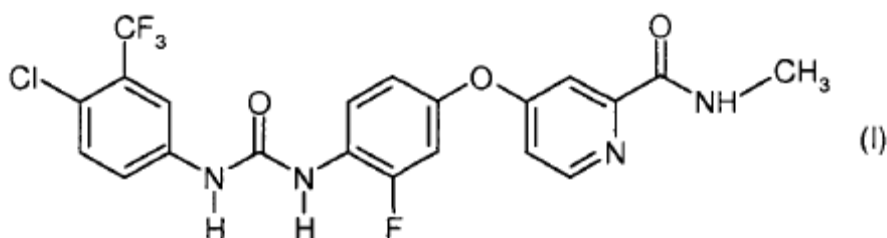
mesilato de imatinib, sales de mesilato de imatinib; PP1 (4-amino-5-(4-metil-fenil)-7-(t-butil)pirazolo[3,4-d]-pirimidina); MLN518 (CT53518); PD180970; SU11248I SU5416; SU5414; SU6597; SU6663 o SU6561.

3. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde dicho cáncer es uno o más seleccionado(s) entre un tumor estromal gastrointestinal (GIST) maligno, un tumor estromal gastrointestinal (GIST) benigno, un tumor mesenquimal del tracto intestinal, una leucemia mielógena crónica (CML), un tumor de células cebadas, un SCLC, tumores de células germinales, un cáncer de mama y/o un neuroblastoma.

4. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en donde el cáncer ha adquirido una resistencia al mesilato de imatinib.

5. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, en donde dicha resistencia adquirida de dicho cáncer es asociada con una mutación secundaria en un gen de KIT mutado en el tumor primario.

6. El compuesto metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico de la Fórmula I que incluye todos/as los/as polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, derivados oxidados, en donde uno o más de los nitrógenos de urea mostrados en la Fórmula I está(n) sustituido(s) con un grupo hidroxilo o en donde el átomo de nitrógeno de piridina está en la forma de un N-óxido, compuestos análogos en donde el grupo de metil-amida mostrado en la Fórmula I es hidroxilado y luego desmetilado, ésteres farmacéuticamente aceptables, solvatos, o combinaciones de los/as mismos/as, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un individuo que necesita del mismo, teniendo dicho cáncer una mutación primaria y/o secundaria del gen de KIT en el tumor primario.



7. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde dicha mutación secundaria está en el dominio catalítico de la cinasa.

8. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde la mutación está en los Exones 13, 14, y/o 17.

9. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde la mutación está en los residuos 654, 670, 716, 816, 820, 822 y 823.

5 10. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde la mutación está en los residuos 650-654.

11. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde la mutación está en los residuos 670-674.

10 12. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde la mutación está en los residuos 816-824.

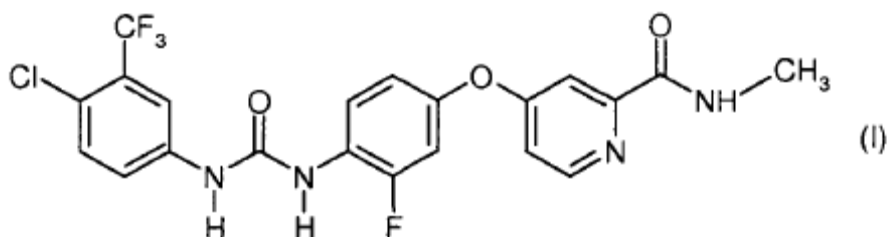
13. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde la mutación secundaria es una o más de las V654A (Exón 13), T670I (Exón 14), T670E, D716N, S709F (Exón 14), D816G, D816E (Exón 17), D820E, D820Y, D820G, N822K, Y823D (Exón 17).

15 14. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde la mutación secundaria es una o más de

- i) una deleción de los residuos de aminoácidos 557-558;
- ii) una deleción de los residuos de aminoácidos 551-555;
- iii) una deleción de los residuos de aminoácidos 550-558;
- iv) una deleción de los residuos de aminoácidos 559-560;
- 20 v) una deleción de los residuos de aminoácidos 557-561;
- vi) una deleción de los residuos de aminoácidos 554-558;
- vii) una deleción de los residuos de aminoácidos 552-557;
- viii) unas mutaciones en el residuo 559, incluyendo las V559D, V559A o V559G;
- ix) unas mutaciones en el residuo 560, incluyendo las V560D, V560E, o V560G;
- 25 x) la W557S, a solas o en combinación con una deleción de los aminoácidos 552-556;
- xi) unas mutaciones en el residuo de aminoácido 557, incluyendo la W557R; y
- xii) unas mutaciones en el residuo de aminoácido 576, incluyendo la L576P.

30 15. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en donde la mutación secundaria es una deleción de los residuos 557-558 y por lo menos una de las siguientes mutaciones: V654A, T670I, D820Y, N822K o Y823D.

35 16. El compuesto metil-amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridina-2-carboxílico de la Fórmula I que incluye todos/as los/as polimorfos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, derivados oxidados, en donde uno o más de los nitrógenos de urea mostrados en la Fórmula I está(n) sustituido(s) con un grupo hidroxilo o en donde el átomo de nitrógeno de piridina está en la forma de un N-óxido, compuestos análogos en donde el grupo de metil-amida mostrado en la Fórmula I es hidroxilado y luego desmetilado, ésteres farmacéuticamente aceptables, solvatos, o combinaciones de los mismos, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un individuo que necesita del mismo, teniendo dicho cáncer una mutación primaria y/o secundaria del gen de KIT, asociada con una resistencia o una resistencia adquirida al mesilato de imatinib, a derivados del mesilato de imatinib o a sales del mesilato de imatinib.



40 17. El compuesto para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 6 o 16 en donde dicho cáncer que es tratado es:

una leucemia mielógena crónica en la fase acelerada; una leucemia eritroide aguda; una leucemia linfoblástica aguda; una leucemia linfoblástica aguda en remisión; una leucemia linfocítica aguda; una leucemia monoblástica aguda y monocítica aguda; una leucemia mielógena aguda; una leucemia mieloide aguda; un adenocarcinoma de la próstata; un carcinoma quístico adenoide de la cabeza y del cuello; un tumor estromal gastrointestinal avanzado; una metaplasia mieloide agnogenica; un oligodendroglioma anaplásico; un astrocitoma; una leucemia linfoblástica aguda de adultos de células B; una leucemia mielógena crónica en la fase blástica; unas metástasis óseas; un tumor cerebral; un cáncer de mama; un cáncer del sistema nervioso central; una leucemia linfoblástica aguda infantil; una leucemia linfoblástica aguda infantil en remisión; un tumor de células germinales del sistema nervioso central infantil; una leucemia mielógena crónica infantil; un sarcoma de tejidos blandos infantil; un cordoma; una leucemia eosinofílica crónica (CEL); una mielofibrosis idiopática crónica; una leucemia mielógena crónica; una leucemia mieloide crónica; una leucemia mielomonocítica crónica; una leucemia mielógena crónica en la fase crónica; un cáncer de colon; un cáncer colorrectal; un dermatofibrosarcoma; un dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP); un tumor desmoide; una eosinofilia; un sarcoma de Kaposi epidémico; una trombocitemia esencial; la familia de tumores de Ewing; un cáncer de pulmón de células pequeñas en el estadio extensivo; un cáncer del tubo de Falopio; una hipereosinofilia familiar; un fibrosarcoma; un adenocarcinoma gástrico; un neoplasma gastrointestinal; un tumor estromal gastrointestinal; un glioblastoma; un glioma; un gliosarcoma; un meningioma del grado I; un meningioma del grado II; un meningioma del grado III; un cáncer hematopoyético y linfocítico; un astrocitoma cerebral infantil de alto grado; un síndrome hipereosinofílico; una fibrosis pulmonar idiopática; una leucemia linfoblástica aguda de adultos en la fase L1; una leucemia linfoblástica aguda de adultos en la fase L2; una leucemia linfocítica aguda en la fase L2; una leucemia mieloide crónica; una leucemia mieloide en la fase crónica; una disfunción y un neoplasma de hígado; una enfermedad pulmonar; la fase blástica linfocítica de una leucemia mieloide crónica; un cáncer de mama masculino; un histiocitoma fibroso maligno; una mastocitosis; un hemangiopericitoma meníngeo; un meningioma; un cáncer metastásico; unos tumores sólidos metastásicos; una mielofibrosis; una leucemia mieloide crónica; una leucemia mieloide crónica en la fase acelerada; una leucemia mieloide crónica en la fase crónica; una metaplasia mieloide; un trastorno mieloproliferativo (MPD) con eosinofilia; un neuroblastoma; una leucemia linfoblástica aguda infantil no T, no B; un oligodendroglioma; un osteosarcoma; un tumor de ovario de células germinales; un tumor de ovario de bajo potencial maligno; unos neoplasmas de ovario; un cáncer de páncreas; unos neoplasmas pélvicos; un cáncer de la cavidad peritoneal; unos neoplasmas peritoneales; una leucemia mielógena crónica positiva para el cromosoma de Filadelfia; una leucemia linfoblástica aguda positiva para Filadelfia; una leucemia mieloide crónica positiva para Filadelfia en crisis blástica mieloide; una policitemia vera; una fibrosis pulmonar; un tumor cerebral recurrente en adultos, un sarcoma de tejidos blandos recurrente de adultos; un cáncer de mama recurrente; un cáncer de colon recurrente; un cáncer de esófago recurrente; un cáncer gástrico recurrente; un glioblastoma multiforme recurrente (GBM); un sarcoma de Kaposi recurrente; un melanoma recurrente; un carcinoma de células de Merkel recurrente; un cáncer epitelial de ovario recurrente; un cáncer de páncreas recurrente; un cáncer de próstata recurrente; un cáncer rectal recurrente; un cáncer de las glándulas salivares recurrente; un cáncer de pulmón de células pequeñas recurrente; unos tumores recurrentes de la familia de Ewing; un sarcoma uterino recurrente; una leucemia mielógena crónica en recaída; un carcinoma adenoide quístico de las glándulas salivares; un sarcoma; un cáncer de pulmón de células pequeñas; un melanoma en el estadio II; un carcinoma de células de Merkel en el estadio II; un sarcoma de tejidos blandos de adultos en el estadio III; un cáncer de esófago en el estadio III; un carcinoma de células de Merkel en el estadio III; un cáncer epitelial de ovario en el estadio III; un cáncer de páncreas en el estadio III; un cáncer de las glándulas salivares en el estadio III; un cáncer de mama en el estadio 1113; un cáncer de mama en el estadio MC; un sarcoma de tejidos blandos de adultos en el estadio IV; un cáncer de mama en el estadio IV; un cáncer de colon en el estadio IV; un cáncer de esófago en el estadio IV; un cáncer gástrico en el estadio IV; un melanoma en el estadio IV; un cáncer epitelial de ovario en el estadio IV; un cáncer de próstata en el estadio IV; un cáncer rectal en el estadio IV; un cáncer de las glándulas salivares en el estadio IV; un cáncer de páncreas en el estadio IVA; un cáncer de páncreas en el estadio IVB; una mastocitosis sistémica; una leucemia linfoblástica aguda infantil de células T; un cáncer testicular; un cáncer de tiroides; un tumor estromal gastrointestinal (GIST) maligno inoperable o metastásico; un tumor sólido de adultos no especificado; un glioma de tronco encefálico infantil no tratado; un carcinosarcoma uterino y un sarcoma uterino.