

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 266**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2008 E 08847113 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2205244**

54 Título: **Métodos para administrar N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea para tratar enfermedades proliferativas**

30 Prioridad:

08.11.2007 US 2583 P

07.12.2007 US 5803 P

19.09.2008 US 98676 P

06.11.2008 US 112060 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2013

73 Titular/es:

**AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)
11080 Roselle Street
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**JAMES, JOYCE K.;
EICHELBERGER, SHAWN R. y
SAVALL, TRACI L.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 266 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para administrar N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea para tratar enfermedades proliferativas

Campo de la invención

- 5 Se proporciona en este documento N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratar la leucemia mieloide aguda en pacientes humanos. En concreto, se proporcionan en este documento la dosificación, horarios de dosificación o regímenes de dosificación. Además, se proporcionan formulaciones farmacéuticas. También se proporcionan métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas o enfermedades mediadas por FLT-3 en seres humanos.

Antecedentes

- 15 La tirosina quinasa 3 similar a fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (quinasa 2 de hígado fetal) y STK-1 (quinasa de células madre 1), juega un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. El receptor de la quinasa FLT3 se expresa en células hematopoyéticas normales, placenta, gónadas, y cerebro. Sin embargo, esta enzima se expresa a niveles muy altos en las células de más del 80% de los pacientes mielógenos y de una fracción de células de la leucemia linfoblástica aguda. Esta enzima también se puede encontrar en las células de pacientes con leucemia mielógena crónica en crisis blástica linfoide.

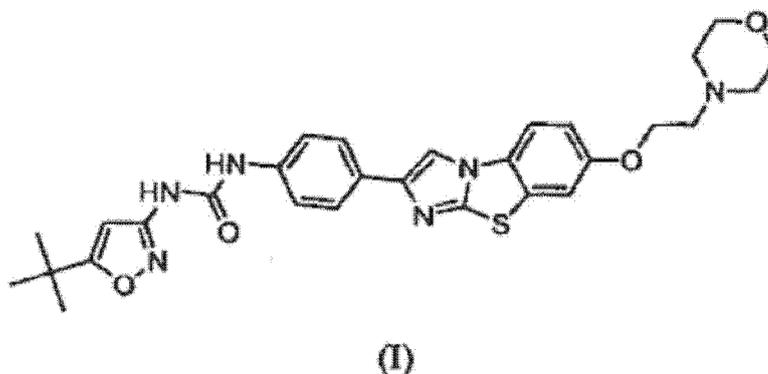
- 20 Se ha informado de que la quinasa FLT3 está mutada en el 30 % de las leucemias mieloide agudas (LMA) y también en un subconjunto de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), (Gilliland *et al*, *Blood* **2002**, 100, 1532-1542; Stirewalt *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, 3, 650-665). Las mutaciones activantes más comunes en FLT3 son duplicaciones en tándem internas dentro de la región de la yuxtamembrana. Las mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en el dominio de la quinasa son menos comunes. Algunos de estas FLT3 quinastas mutantes son constitutivamente activas. Las mutaciones de FLT3 se han asociado con un mal pronóstico (Malempati *et al.*, *Blood* **2004**, 104, 11).

- 25 Más de una docena de inhibidores de FLT3 conocidos están siendo desarrollados y algunos han mostrado efectos prometedores clínicos frente a LMA (Levis *et al. Int. J. Hematol.* **2005**, 82, 100-107). Se ha informado que algunas pequeña molécula inhibidoras de FLT3 son eficaces en la inducción de la apoptosis en líneas celulares con mutaciones activantes de FLT3 y de que prolongan la supervivencia de los ratones que expresan FLT3 mutante en sus células de médula ósea (Levis *et al.*, *Blood* **2002**, 99, 3885-3891; Kelly *et al*, *Cancer Cell* **2002**, 1, 421-432; Weisberg *et al.*, *Cancer Cell* **2002**, 1, 433-443; Yee *et al*, *Blood* **2002**, 100, 2941-2949).

- 30 A pesar del éxito en la identificación de pequeñas moléculas que inhiben las proteína tirosina quinastas, sigue existiendo una necesidad de un método seguro y eficaz de utilizar o administrar dichos compuestos, particularmente para los seres humanos que tienen LMA y LLA, incluyendo compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por FLT-3.

Compendio de la invención

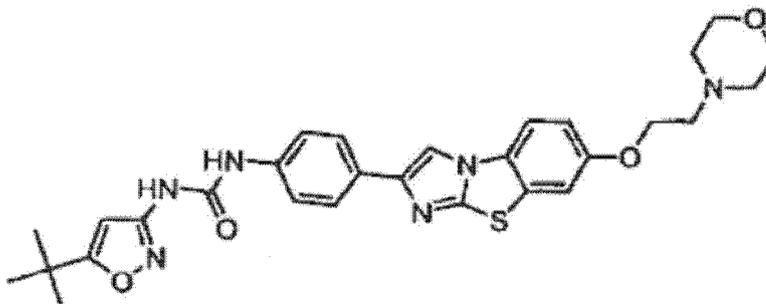
- 35 La invención se refiere a un compuesto de la Formula I:



- 40 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método de tratar la leucemia mieloide aguda en seres humanos, en donde el método comprende administrar el compuesto en una cantidad de aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 27, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente, 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 90, aproximadamente 135, aproximadamente 200, aproximadamente 300,

o aproximadamente 450 mg por día, en donde la leucemia mieloide aguda es reincidente o refractaria o es resistente a los fármacos.

Se describe en este documento un método para tratar las enfermedades proliferativas mediante la administración a un mamífero que tiene una enfermedad proliferativa de al menos 12 mg por día de un compuesto de Fórmula I:



(I)

5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además se describe en este documento un método para tratar las enfermedades proliferativas mediante la administración a un mamífero que tiene una enfermedad proliferativa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/día del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas mediante la administración a un mamífero que tiene una enfermedad proliferativa del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en el estado equilibrio, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 μ M.

15 Un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas mediante la administración a un mamífero que tiene una enfermedad proliferativa del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es suficiente para proporcionar un pico de concentración plasmática del compuesto de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 μ M.

20 Un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas mediante la administración a un mamífero que tiene una enfermedad proliferativa del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es suficiente para proporcionar un valle de concentración plasmática del compuesto de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 μ M cuando se administran dos o más dosis del compuesto.

25 Como se describe en este documento, la enfermedad proliferativa en los métodos proporcionados en este documento es cáncer, la enfermedad proliferativa en los métodos establecidos en este documento es un tumor sólido, la enfermedad proliferativa en los métodos establecidos en este documento es un tumor de transmisión sanguínea, la enfermedad proliferativa es una leucemia. Específicamente la leucemia es la leucemia mielógena aguda. Alternativamente, la leucemia es la leucemia linfocítica aguda. Alternativamente, la leucemia es una leucemia resistente a fármacos.

30 En una realización, la leucemia resistente a los fármacos es la leucemia mielógena aguda resistente a los fármacos. Específicamente, el mamífero que tiene la leucemia mielógena aguda resistente a los fármacos tiene una FLT3 activante mutante. Alternativamente, la leucemia mielógena aguda resistente a fármacos es Filadelfia positiva.

Como también se divulga en este documento, la leucemia resistente a los fármacos es la leucemia linfocítica aguda resistente a los fármacos. Específicamente, el mamífero que tiene la leucemia mielógena aguda resistente a los fármacos tiene una FLT3 activante mutante. Alternativamente, la leucemia mielógena aguda resistente a los fármacos es Filadelfia positiva.

35 Cada método proporcionado en este documento puede además comprender administrar un segundo agente terapéutico. En una realización, el segundo agente terapéutico es un agente contra el cáncer. En una realización, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de la proteína quinasa, en otra realización, un inhibidor de la tirosina quinasa, y en todavía otra realización, un segundo inhibidor de la quinasa FLT3.

40 También descrito en este documento está el método de administración de N-(5-terc-butyl-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que tiene una enfermedad en cantidad de aproximadamente 27 a aproximadamente 1,000 mg por día de una manera continua. Específicamente, 200, 450, o 675 mg por día es administrado continuamente a

un ser humano que tiene una enfermedad. Por otra parte, 40 mg por día a 675 mg por día de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un ser humano que tiene LMA para tratar esa enfermedad.

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 muestra los efectos de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea sobre el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de ratón, en el que la línea celular MV4-11 de leucemia humana dependiente de FLT3 fue implantado en los ratones.

10 La figura 2 representa las concentraciones plasmáticas de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea con el tiempo en ratones a una dosis de 1 mg/kg o 0,1 mg/kg, y en seres humanos a una dosis de aproximadamente 0,15 mg/kg de promedio.

La figura 3 representa las concentraciones plasmáticas de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea con el tiempo en seres humanos en un régimen de dosificación múltiple: la primera dosis fue al principio del día 1 y la segunda dosis fue en el día 8.

15 La figura 4 representa las concentraciones plasmáticas de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea con el tiempo para cada paciente en la cohorte de 12 mg y la cohorte de 18 mg.

La figura 5 representará la respuesta a la dosis de la exposición (AUC) en los seres humanos a *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea en el día 1 (figura 5A) y el día 8 (figura 5B)

20 Descripción detallada

Para facilitar la comprensión de la descripción expuesta en este documento, se definen un número de términos a continuación.

25 Los términos "enfermedades o trastornos mediados por FLT3" incluirán enfermedades asociadas con o que implican la actividad de FLT3, por ejemplo, hiperactividad de FLT3, y las afecciones que acompañan a estas enfermedades. El término "hiperactividad de FLT3" se refiere a 1) expresión de FLT3 en células que normalmente no expresan FLT3; 2) expresión de FLT3 por las células que normalmente no expresan FLT3; 3) el aumento de expresión de FLT3 que conduce a una proliferación celular no deseada, o 4) mutaciones que conducen a la activación constitutiva de FLT3. Ejemplos de "enfermedades o trastornos mediados por FLT3" incluyen los trastornos derivados de la sobre-estimulación de FLT3 o de una cantidad anormalmente alta de actividad de FLT3, debido a la cantidad anormalmente alta de FLT3 o mutaciones en FLT3. Se sabe que la hiperactividad de FLT3 ha sido implicada en la patogénesis de un número de enfermedades, incluyendo enfermedades inflamatorias y autoinmunes, trastornos proliferativos celulares, trastornos neoplásicos y cánceres como se describe en este documento.

30 El término "enfermedad o trastorno proliferativo" se refiere a la proliferación celular no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que origina un daño (es decir, incomodidad o disminución de la esperanza de vida) de los organismos multicelulares. Una enfermedad o trastorno proliferativo puede ocurrir en diferentes tipos de animales y seres humanos. Por ejemplo, tal como se usa en este documento, "enfermedad o trastorno proliferativo" incluye trastornos neoplásicos y otros trastornos proliferativos.

35 El término "enfermedad o trastorno neoplásico" o "cáncer" se refiere a un tumor como resultado de crecimiento celular anormal o descontrolado. Los ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos, tales como los trastornos mieloproliferativos, trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (FMI), policitemia vera (PV), las citopenias y los síndromes mielodisplásicos premalignos; cánceres, tales como cánceres de glioma, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de próstata, cánceres gástricos, cánceres esofágicos, cánceres de colon, cánceres pancreáticos, cánceres de ovario, y malignidades hematológicas.

40 El término "malignidad hematológica" se refiere al cáncer del sistema formador de sangre y del sistema inmunológico del cuerpo, de la médula ósea y del tejido linfático. Ejemplos de malignidades hematológicas incluyen, por ejemplo, mielodisplasia, linfomas, leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), la enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin) y mieloma, como la leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofilica crónica (LNC), leucemia aguda indiferenciada (LAI), el linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia prolinfocítica (LPM), leucemia mielomonocítica juvenil (LMJ), LLA de células T de adultos, LMA con mielodisplasia trilineal (LMA/TMDS), leucemia de linaje mixto (LLM), los síndromes mielodisplásicos (SMD), los trastornos mieloproliferativos (EMP), y el mieloma múltiple (MM).

El término "leucemia" se refiere a neoplasias malignas de los tejidos que forman la sangre incluyendo, pero no limitado a, la leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser reincidente, refractaria o resistente al tratamiento convencional.

- 5 El término "leucemia promielocítica" o "leucemia promielocítica aguda" se refiere a una malignidad de la médula ósea en donde hay una deficiencia de células sanguíneas maduras en la línea mieloide de las células y un exceso de células inmaduras llamadas promielocitos. Por lo general, se caracteriza por un intercambio de partes de los cromosomas 15 y 17.

- 10 El término "leucemia linfocítica aguda", "leucemia linfoblástica aguda", o "LLA" se refieren a una enfermedad maligna causada por el crecimiento y desarrollo anormal de células blancas no granuladas tempranas de la sangre o linfocitos.

- 15 El término "leucemia de células T" se refiere a una enfermedad en la que ciertas células del sistema linfóide llamadas linfocitos T o células T son malignas. Las células T son las células blancas de la sangre que normalmente pueden atacar células infectadas por virus, células extrañas, y las células cancerosas, y producir sustancias que regulan la respuesta inmune.

El término "reincidente" se refiere a una situación en la que un sujeto o un mamífero, que ha tenido una remisión de cáncer después de la terapia sufre un retorno de las células cancerosas.

El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia en la que un sujeto o un mamífero, incluso después de tratamiento intensivo, tiene células cancerosas residuales en su cuerpo.

- 20 El término "agente anticancerígeno" se entiende que incluye agentes antiproliferativos y agentes quimioterapéuticos, incluyendo, pero no limitado a, antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, metotrexato, fludarabina, citarabina (también conocida como arabinósido de citosina o Ara-C), y HDAC (dosis alta de citarabina), agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, tales como vincristina y vinblastina, y taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, carmustina, azacitidina, decitabina, busulfán, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, y nitrosoureas, tales como carmustina, lomustina, biscloroetilnitrosourea, e hidroxourea), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino (JM-216, y CI-973), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina y daunorubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, bleomicina, idarubicina, adriamicina, daunomicina (también conocida como daunorubicina, rubidomicina, o cerubidina), y mitoxantrona, inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido y camptotecinas), antagonistas de purina o antagonistas de pirimidina (por ejemplo, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, clofarabina, y gemcitabina), agentes de maduración de células (por ejemplo, trióxido de arsénico y tretinoína), inhibidores de la enzima de reparación del ADN (por ejemplo, podofilotoxinas, etopósido, irinotecán, topotecán, y tenipósido, enzimas que impiden la supervivencia celular (por ejemplo, asparaginasa y pegaspargasa), inhibidores de la histona desacetilasa (por ejemplo, vorinostat), cualesquiera otros agentes citotóxicos (por ejemplo, fosfato de estramustina, dexametasona, prednimustina, y procarbazona), hormonas (por ejemplo, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, gemtuzumab, ozogamicina, alemtuzumab, rituximab, e itrio-90-ibritumomab tiuxetan), inmunomoduladores (por ejemplo, talidomida y lenalidomida), inhibidores de la quinasa Bcr-Abl (por ejemplo, AP23464, AZD0530, CGP76030, PD180970, SKI-606, imatinib, BMS354825 (dasatinib), AMN 107 (nilotinib), y VX-680), agonistas o antagonistas de hormonas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de quinasa, cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, y los isótopos radioactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones, interleucinas, y el factor de necrosis tumoral), hipertemia y crioterapia y agentes para atenuar los posibles efectos adversos (por ejemplo, antieméticos).

El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, pero no está limitado a, un mamífero, incluyendo un primate (por ejemplo, un ser humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente en este documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

- 50 Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se entiende que incluye aliviar o abrogar una enfermedad, trastorno, o afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad, o afección, o aliviar o erradicar la causa (s) de la enfermedad, trastorno, o afección en sí.

- 55 Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se entiende que incluyen un método para retrasar y/o excluir la aparición de un trastorno, enfermedad, o afección, y/o sus síntomas acompañantes; restringir a un sujeto la adquisición de una enfermedad, o reducir el riesgo de que un sujeto adquiera una enfermedad, trastorno, o afección.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable", o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o

vehículo farmacéuticamente aceptables, tales como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente, o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, Pensilvania, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, quinta edición, editors Rowe *et al.*, The Pharmaceutical Press y the American Pharmaceutical Association: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, tercera edición; editores Ash y Ash, Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, editor Gibson, CRC Press LLC: Boca Raton, Florida, 2004).

El término "resistencia a los fármacos" se refiere a la afección en la que una enfermedad no responde al tratamiento de un fármaco o fármacos. La resistencia a fármacos puede ser intrínseca, lo que significa que la enfermedad nunca ha sido sensible al fármaco o fármacos, o puede ser adquirida, lo que significa que cesa de responder a un fármaco o fármacos a los que la enfermedad había respondido previamente. En ciertas realizaciones, la resistencia a los fármacos es intrínseca. En ciertas realizaciones, se adquiere resistencia a los fármacos. Tal como se utiliza en este documento, el término "resistencia a los fármacos" se entiende que incluye la resistencia a imatinib, resistencia a dasatinib, y/o resistencia a nilotinib.

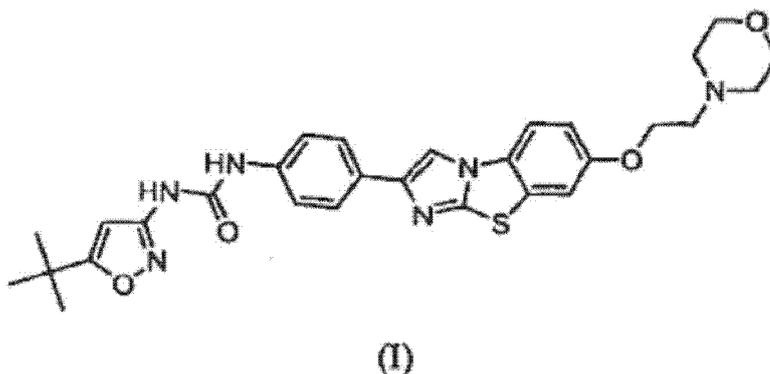
El término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en este documento o una sal del mismo, lo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

El término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto proporcionado en este documento. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular como se determina por alguien de habilidad ordinaria en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro del 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,05% de un valor o intervalo dado.

El compuesto

El compuesto adecuado para su uso en los métodos proporcionados en este documento es *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea que tiene la estructura de Fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

El compuesto de Fórmula I puede prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos Nº de serie 11/724.992, presentada el 16 de marzo 2007, publicado como publicación de Estados Unidos. Nº 2007/0232604 el 4 de octubre de 2007. El compuesto también se puede sintetizar según otros métodos evidentes para los expertos en la técnica en base a las enseñanzas de este documento.

Como se describe en este documento, el compuesto usado en los métodos proporcionados en el presente documento es una base libre del compuesto de Fórmula I, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Específicamente, la base libre es un sólido. Más específicamente, la base libre es un sólido en una forma amorfa. Alternativamente, la base libre es un sólido en una forma cristalina. El compuesto de la Fórmula I en formas sólidas se pueden preparar de acuerdo con el método descrito en el documento de Patente Provisional de Estados Unidos Nº 60/994.635, presentada el 19 de septiembre de 2007, o usando otros métodos conocidos en la técnica.

Alternativamente, la base libre es un solvato farmacéuticamente aceptable. Específicamente, la base libre es un hidrato. Específicamente, el disolvente farmacéuticamente aceptable es un solvato de metanol. El solvato de metanol del compuesto de Fórmula I puede prepararse de acuerdo con el método descrito en el documento de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/994.635, presentado el 19 de septiembre de 2007, o usando otros métodos conocidos en la técnica.

El compuesto usado en los métodos proporcionados en este documento es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I, que incluye sales de acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, 1,2-etanodisulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato (mesilato), 2-naftalenosulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

Como se especifica en este documento, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, mesilato, esilato, edisilato, besilato, tosilato o napsilato de la Fórmula I. Específicamente, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato del compuesto de Fórmula I o bromhidrato del compuesto de Fórmula I o sulfato del compuesto de la Fórmula I o mesilato del compuesto de Fórmula I o un esilato del compuesto de Fórmula I o edisilato del compuesto de Fórmula I o un besilato del compuesto de Fórmula I o un tosilato del compuesto de Fórmula I o un napsilato del compuesto de Fórmula I. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con el método descrito en el documento de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/994.635, presentado el 19 de septiembre de 2007; o la solicitud de patente con N° de serie 12/233.906, presentada el 19 de septiembre de 2008. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I también se puede preparar utilizando otros métodos conocidos en la técnica.

Como se usa en este documento, el compuesto de Fórmula I pretende abarcar todos los estereoisómeros posibles, a menos que se especifique una estereoquímica particular. Cuando los isómeros estructurales del compuesto de Fórmula I son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, el compuesto de fórmula I puede existir como un único tautómero o una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomería de protón en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo urea; o la llamada tautomería de valencia en el compuesto que contiene un resto aromático.

Composiciones farmacéuticas

Se describe en este documento composiciones farmacéuticas, que comprenden el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como ingrediente activo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Específicamente, la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente o vehículo que controla la falta de liberación. Alternativamente, la composición farmacéutica comprende excipientes o vehículos donde al menos uno controla la liberación y al menos uno controla la falta de liberación.

Se describe en este documento composiciones farmacéuticas, que comprenden el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como ingrediente activo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo que consiste en hidroxipropil- β -ciclodextrina, manitol, glicolato de sodio de almidón (EXPLOTAB®), ácido cítrico, PEG400, PEG6000, polivinilpirrolidona (PVP), polioxilglicéridos de lauroilo (GELUCIRE® 44/14, Gattefosse Corp., Paramus, NJ), PLURONIC® F68, dióxido de silicón, y agua. PLURONIC® F68 (también conocido como Poloxamer 188) es un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

Además se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD). Específicamente, la composición que contiene HPBCD se formula como una solución acuosa, que se obtiene mediante la adición de una solución de HPBCD acuosa a una concentración deseada a la cantidad apropiada del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para alcanzar una concentración final deseada del compuesto, que incluye, concentraciones finales de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 50, o aproximadamente 100 mg/ml. Específicamente, la composición de HPBCD contiene aproximadamente 5% de HPBCD. Específicamente, la composición de HPBCD contiene aproximadamente 22%. Específicamente, la composición farmacéutica contiene 2, 3, o 5 mg/ml de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en HPBCD al 5%. Específicamente, la composición de HPBCD contiene aproximadamente 22%. Específicamente, la composición farmacéutica contiene 1, 3, o 10 mg/ml de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en 22% HPBCD. Composiciones farmacéuticas ejemplares se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Componente	Formulación Ia (Preparación de 2 mg/ml)	Formulación Ib (Preparación de 5 mg/ml)
Un compuesto de Fórmula I en vial (mg)	50 mg	50 mg
HPBCD (5% stock, preparado en el momento)	25 ml	10 ml

Se describe en este documento una composición farmacéutica para su reconstitución con una solución acuosa que comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, antes de la administración. Específicamente, la composición farmacéutica comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. Específicamente, la composición farmacéutica comprende el compuesto de Fórmula I en un vial. Específicamente la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 10 a 60 mg, o 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg, 20 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, o 60 mg del compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. Específicamente, la solución acuosa utilizada para la reconstitución comprende HPBCD. Específicamente, la solución acuosa comprende 5% en peso de HPBCD. Específicamente, la solución acuosa comprende 22% en peso de HPBCD.

Además se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con PEG 400 y agua. Específicamente, la relación entre el PEG 400 y el agua es de 3 a 1.

Además, se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con manitol y EXPLOTAB®. Específicamente, la composición farmacéutica se formula en forma de cápsulas. Composiciones farmacéuticas ejemplares se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Componente	Formulación IIa	Formulación IIb
Un compuesto de fórmula I	75 mg	25 mg
Manitol	282 mg	332 mg
EXPLOTAB®	22,8mg	22,8 mg

Además se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con manitol, EXPLOTAB®, y ácido cítrico. Específicamente, la composición farmacéutica se formula en forma de cápsulas. Específicamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se microniza, por ejemplo, utilizando un molino de chorro. Composiciones farmacéuticas ejemplares se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Componente	Formulación IIIa	Formulación IIIb
Un compuesto de fórmula I	75 mg	25 mg
Manitol	206 mg	309 mg
EXPLOTAB®	22,8 mg	22,8 mg
Ácido cítrico	76 mg	25 mg

Además se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con PEG6000, manitol, y EXPLOTAB®. Específicamente la composición farmacéutica se formula como cápsulas. Composiciones farmacéuticas ejemplares se muestran en la Tabla 4.

30

Tabla 4

Componente	Formulación IVa	Formulación IVb
Un compuesto de fórmula I	50 mg	30 mg
PEG6000	113 mg (31%)	70,5 mg (18,8%)
Manitol	158 mg (43,3%)	229,5 mg (61,2%)
EXPLOTAB®	44 mg(12%)	45 mg(12%)

Además se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con polivinilpirrolidona (PVP), manitol, y EXPLOTAB®. Específicamente, la composición farmacéutica se formula en forma de cápsulas. Composiciones farmacéuticas ejemplares se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Componente	Formulación Va	Formulación Vb
Un compuesto de Fórmula I	75 mg	25 mg
Manitol	226 mg	276 mg
PVP	14 mg	14 mg
EXPLOTAB®	35 mg	35 mg

Además se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con GELUCIRE®. Específicamente, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. Específicamente, la composición farmacéutica comprende un diclorhidrato de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea y GELUCIRE® 44/14. Una composición farmacéutica ejemplar se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Componente	Formulación VI
Un compuesto de fórmula I	50 mg
GELUCIRE®	470 mg

Además se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con GELUCIRE® y PEG6000. Específicamente, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. Específicamente, la composición farmacéutica comprende tres partes en peso de GELUCIRE® y una parte en peso de PEG6000.

Además se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con manitol, EXPLOTAB®, y PLURONIC® F68. Específicamente, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. Una composición farmacéutica ejemplar se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

Componente	Formulación VII
Un compuesto de fórmula I	75 mg
Manitol	275,5 mg
EXPLOTAB®	22,8 mg
PLURONIC® F68	11,4 mg

Además se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con GELUCIRE®, PEG6000, dióxido de silicón, manitol, y EXPLOTAB®. Específicamente, la composición farmacéutica se formula en forma de cápsulas. Una composición farmacéutica ejemplar se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

Componente	Formulación VIII
Un compuesto de Fórmula I	60 mg
GELUCIRE®	37,5 mg
PEG6000	112,5 mg
Dióxido de silicona	10 mg
Manitol	117,5 mg
EXPLOTAB®	37,5 mg

Además se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con HPBCD, manitol, y EXPLOTAB®. Específicamente, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. Una composición farmacéutica ejemplar se muestra en la Tabla 9.

5

Tabla 9

Componente	Formulación IX
Compuesto de fórmula I	70 mg
HPBCD	140 mg
Manitol	119 mg
EXPLOTAB®	21 mg

Además se describe en este documento una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con HPBCD. Específicamente, la composición farmacéutica se formula como un polvo liofilizado. Específicamente, el compuesto de Fórmula I usado en la composición farmacéutica es un co-cristal del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y HPBCD. Tal como se utiliza en este documento, el término "co-cristal" se refiere a un cristal que contiene dos o más componentes moleculares distintos dentro de la red cristalina (unidad de celda). Una composición farmacéutica ejemplar se muestra en la Tabla 10.

10

Tabla 10

Componente	Formulación Xa	Formulación Xb	Formulación Xc
Compuesto de fórmula I	10 mg	10 mg	75 mg
HPBCD	110 mg	50 mg	75 mg

15 Específicamente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se formulan en una dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 mg, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 27 mg, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 El compuesto de Fórmula I usado en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento está como una forma sólida. Formas sólidas adecuadas incluyen, formas sólidas que comprenden la base libre del compuesto de Fórmula I, y formas sólidas que comprenden sales del compuesto de Fórmula I, incluyendo, sales de HCl, sales de HBr, sales de sulfato, sales de mesilato, sales de esilato, sales de edisilato, sales de besilato, sales de tosilato y sales de napsilato. Específicamente, las sales de HCl del compuesto de Fórmula I incluyen sales de mono HCl y sales de bis HCl. Específicamente las formas sólidas proporcionadas en este documento incluyen polimorfos, solvatos (incluyendo hidratos), y co-cristales que comprenden el compuesto de Fórmula I y/o sales del mismo. Específicamente la forma sólida es un co-cristal del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y HPBCD. Específicamente, el compuesto de Fórmula I usado en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento es una sal de dihidrocloruro de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea. Algunas de estas formas sólidas se describen en el documento de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/994.635, presentado el 19 de septiembre de 2007; o la solicitud de patente con N° de serie 12/233.906, presentada el 19 de septiembre de 2008.

25

30

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden ser formuladas en diversas formas de dosificación para la administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas de dosificación de liberación modificada, incluyendo, liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, por pulsos, controlada, acelerada y rápida, dirigida, de liberación programada, y de formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified Release Drug Deliver Technology*, Editores Rathbone et al, Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc. Nueva York, NY, 2003; Vol. 126).

Específicamente, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración oral. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración parenteral. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración tópica.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en este documento, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a sujetos humanos y animales, que se ha empaquetado individualmente como se conoce en la técnica. Cada unidad de dosis contiene una cantidad predeterminada del ingrediente(s) activo(s) suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolla, una jeringa, y un comprimido y cápsula empaquetado individualmente. Una forma de dosificación unitaria puede administrarse en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un solo contenedor para ser administrada como dosificación unitaria segregada. Ejemplos de una forma de dosificación múltiple incluyen un vial, botella de comprimidos o cápsulas, o botella de pintas o galones .

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar en una vez o en múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento puede variar con la edad, peso y estado del paciente que está siendo tratado, y puede determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de datos de diagnóstico o de ensayos *in vivo* o *in vitro*. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración Oral

Además de lo descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en formas de dosificación sólidas, semisólidas, o líquidas para la administración oral. Como se usa en este documento, la administración oral también incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Formas de dosificación oral adecuadas incluyen, comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, pastillas para chupar, pastillas, sellos, pelets, goma de mascar medicada, gránulos, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, pulverizados, elixires y jarabes. Además del ingrediente(s) activo(s), las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, rellenos, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de tintes, agentes edulcorantes, y agentes saborizantes.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesividad a un comprimido para asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como la acacia, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo, y goma de guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Los rellenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o relleno puede estar presentes desde aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento.

Diluyentes adecuados incluyen, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, e inositol, cuando están presentes en cantidad suficientes, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos que permiten su disgregación en la boca al masticar. Tales comprimidos por compresión se pueden usar como comprimidos masticables.

Disgregantes adecuados incluyen, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido alginico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas entrecruzadas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crosprovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tales como glicolato de almidón de sodio; polacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, y almidón pregelatinizado; arcillas; y aliginas, y mezclas de las mismas. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento varía dependiendo del tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los de experiencia ordinaria en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

Lubricantes adecuados incluyen, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG) (por ejemplo, PEG400 y PEG6000); ácido esteárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de zinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice (dióxido de silicio) o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (WR Grace Co., de Baltimore, MD) y CAB-o-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden contener aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O SIL® (Cabot Co. de Boston, MA), y talco libre de asbesto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes FD & C solubles en agua, aprobados, certificados, y tintes FD & C insolubles en agua aprobados, certificados, suspendidos en hidrato de alúmina, y lagos de color y mezclas de los mismos. Un lago de color es la combinación por adsorción de un tinte soluble en agua con un óxido hidratado de un metal pesado, lo que origina una forma insoluble del tinte. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tales como la menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina, y los edulcorantes artificiales, tales como la sacarina y el aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, goma arábica, tragacanto, bentonita, y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán (por ejemplo, Tween® 20), poloxámeros (por ejemplo, PLURONIC® F68), monooleato de polioxietileno sorbitán 80 (por ejemplo, Tween® 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, goma arábica, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y polioxilglicéridos delauroilo (por ejemplo, GELUCIRE® 44/14). Los conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilenaauriléter. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol, acetato, y jarabe. Ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, las ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, y sulfobutiléter 7- β -ciclodextrina (Captisol®, CyDex, Lenexa, Kansas).

Se debe entender que muchos vehículos y excipientes pueden servir para varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse como comprimidos de compresión, triturados de comprimidos, tabletas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de compresión múltiple, o comprimidos de recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con azúcar, o comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos de compresión recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago, pero se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo de este modo los ingredientes activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniaca y ftalatos de acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos de compresión rodeados por un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso en el encubrimiento de gustos u olores objetables y en la protección de los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos de compresión que están cubiertos con una fina capa o película de un material soluble en agua. Recubrimientos de película incluyen, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000, y ftalato acetato de celulosa. La película de recubrimiento imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos múltiples son comprimidos de compresión hechos por más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos estratificados, y comprimidos recubiertos por presión o recubiertos en seco.

Las formas de dosificación de comprimidos se pueden preparar a partir del ingrediente activo en forma de polvo, cristalino o granular, solo o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en este documento, incluidos los aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y/o colorantes.

Agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse como cápsulas blandas o duras, que se pueden hacer a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón, o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsulas rellenas en seco (DFC), consta de dos secciones, una que se desliza sobre la otra, por lo que encierra completamente el ingrediente activo. La cápsula blanda elástica (SEC) es una cáscara globular suave, tal como una cubierta de gelatina, que está plastificada por la adición de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son los que se describen en este documento, incluyendo metil y propilparabenos, y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en este documento se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosificación líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen tales soluciones se pueden preparar como se describe en los documentos de patente de los Estados Unidos Números 4328245, 4409239 y 4410545. Las cápsulas también se pueden recubrir como se conoce por los expertos en la técnica con el fin de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en formas de dosificación líquidas y semisólidas, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa como pequeños glóbulos a lo largo de otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un agente farmacéuticamente aceptable no acuoso líquido o disolvente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y conservante. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di (alquilo inferior) acetal de un aldehído de alquilo inferior, por ejemplo, acetaldehído dietilacetal, y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Elixires son soluciones claras, endulzadas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol puede diluirse con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para ser medida convenientemente para la administración.

20 Otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a, las que contienen el (los) ingrediente(s) activo(s) proporcionado(s) en este documento, y un mono o polialquilenglicol dialquilado, que incluye, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol-550-dimetiléter, y polietilenglicol-750-dimetiléter, en donde 350, 550, y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisolbutilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

30 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en forma de gránulos y polvos no efervescente o efervescentes, para ser reconstituidos en una forma de dosificación líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Agentes colorantes y aromatizantes se pueden utilizar en todas las formas de dosificación anteriores.

45 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluye, retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y de liberación programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden ser formuladas junto con otros ingredientes activos que no perjudiquen la acción terapéutica deseada, o con sustancias que suplementan la acción deseada.

50 B. Administración parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar parenteralmente mediante inyección, infusión, o implantación, para administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en este documento, incluye administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea.

55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas, y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en

líquidos antes de la inyección. Tales formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

5 Las composiciones farmacéuticas destinadas para la administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, mejoradores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

10 Los vehículos acuosos adecuados incluyen, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa e inyección de Ringer con lactato. Vehículos no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Vehículos miscibles en agua incluyen, pero no se limitan a, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, y dimetilsulfóxido.

20 Agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, metil y propil p-hidroxibenzoatos, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetonio), metil-y propil-parabenos, y ácido sórbico. Agentes isotónicos adecuados incluyen cloruro de sodio, glicerina, y dextrosa. Los agentes tamponantes adecuados incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los que se describen en este documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Anestésicos locales adecuados incluyen el hidrocloreto de procaína. Agentes de suspensión y agentes dispersantes adecuados son los que se describen en este documento, incluyendo carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Agentes emulsionantes adecuados incluyen los descritos en este documento, incluyendo monolaurato de polioxietileno sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán 80, y oleato de trietanolamina. Agentes secuestrantes adecuados o agentes quelantes incluyen EDTA. Agentes de ajuste del pH adecuados incluyen hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, y ácido láctico. Agentes complejantes adecuados incluyen las ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, y sulfobutiléter-7- β -ciclodextrina (Captisol[®], CyDex, Lenexa, Kansas).

30 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse para la administración de una dosificación única o múltiple. Las formulaciones de dosificación individuales se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como es conocido y practicado en la técnica.

40 Como se describe en este documento, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para utilizar. Específicamente, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos estériles secos solubles, incluyendo polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, que deben reconstituirse con un vehículo antes de su uso. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles que deben reconstituirse con un vehículo antes de su uso. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

45 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluye, retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida, y de liberación programada.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una suspensión, sólido, semisólido, o líquido tixotrópico, para administración como un depósito implantado. Específicamente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en los fluidos corporales, pero permite que el ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas se difundan a su través.

55 Matrices interiores adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nilón plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo reticulado parcialmente hidrolizado.

Membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetil

siloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, cauchos de epiclorhidrina de caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

5 C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar por vía rectal, por vía uretral, por vía vaginal, o perivaginalmente en las formas de supositorios, pesarios, bujías, emplastes o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, emplastos, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, aerosoles, o enemas. Estas formas de dosificación se pueden fabricar utilizando procesos convencionales como los descritos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para la inserción en orificios del cuerpo, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se funden o ablandan a la temperatura del cuerpo para liberar el (los) ingrediente(s) activo(s) en el interior de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en los supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de refuerzo, que producen un punto de fusión en la proximidad de la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento, y antioxidantes como se describe en este documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol), esperma de ballena, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como alcohol de polivinilo, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico, y gelatina glicerinada. Pueden usarse combinaciones de los diversos vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar mediante el método de comprimido o el moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es aproximadamente de 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación en el tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar como un aerosol o solución para la entrega usando un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o nebulizador, solo o en combinación con un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar como un polvo seco para insuflar, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos, y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosano o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para uso en un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador pueden formularse para contener etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo proporcionado en este documento, un propelente como disolvente, y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden ser micronizadas a un tamaño adecuado para la administración por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o alrededor de 10 micrómetros o menos. Las partículas de tales tamaños se pueden preparar usando un procedimiento de trituración conocidos por los expertos en la técnica, tales como la molienda de chorro en espiral, molienda de chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas, ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento, tal como L-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa, y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para administración inhalada/intranasal pueden comprender además un sabor adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como la sacarina o sacarina de sodio.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento para la administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata o de liberación modificada, lo que incluye la liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Métodos de uso

Se describe en este documento un método para tratar una enfermedad proliferativa en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que tiene la enfermedad proliferativa una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. Específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz está en un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 450 mg por

- día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 mg por día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg por día, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 mg por día, de aproximadamente 15 a aproximadamente 65 mg por día, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg por día. Específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 450 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 400 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 15 a aproximadamente 65 mg por día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg por día.
- En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 12, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 27, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 90, aproximadamente 135, aproximadamente 200, aproximadamente 300, o aproximadamente 450 mg por día. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 12 mg por día. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 18 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 20 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 25 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 27 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 30 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 35 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 40 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 45 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 50 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 55 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 60 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 90 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 135 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 200 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 300 mg por día. En aún otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 450 mg por día.

Como se describe en este documento, se proporciona en este documento un método para tratar una enfermedad proliferativa en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que tiene la enfermedad proliferativa una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. Específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz está en un intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 9 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 8 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 6 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 4 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,24 mg/kg/día a aproximadamente 9 mg/kg/día.

Como se describe en este documento, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg/día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 9 mg/kg/día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 8 mg/kg/día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 mg/kg/día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 6 mg/kg/día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg/día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 mg/kg/día. Más específicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,05 a

DESCRIPCIÓN

Métodos para administrar N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea para tratar enfermedades proliferativas

Campo de la invención

- 5 Se proporciona en este documento N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratar la leucemia mieloide aguda en pacientes humanos. En concreto, se proporcionan en este documento la dosificación, horarios de dosificación o regímenes de dosificación. Además, se proporcionan formulaciones farmacéuticas. También se proporcionan métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas o enfermedades mediadas por FLT-3 en seres humanos.

Antecedentes

- 15 La tirosina quinasa 3 similar a fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (quinasa 2 de hígado fetal) y STK-1 (quinasa de células madre 1), juega un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. El receptor de la quinasa FLT3 se expresa en células hematopoyéticas normales, placenta, gónadas, y cerebro. Sin embargo, esta enzima se expresa a niveles muy altos en las células de más del 80% de los pacientes mielógenos y de una fracción de células de la leucemia linfoblástica aguda. Esta enzima también se puede encontrar en las células de pacientes con leucemia mielógena crónica en crisis blástica linfoide.

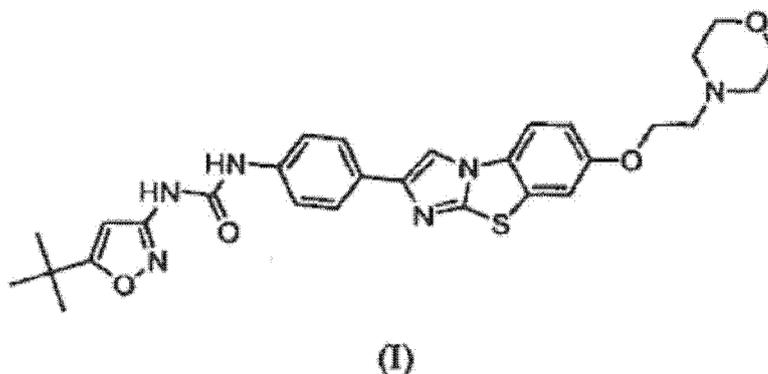
- 20 Se ha informado de que la quinasa FLT3 está mutada en el 30 % de las leucemias mieloide agudas (LMA) y también en un subconjunto de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), (Gilliland *et al*, *Blood* **2002**, 100, 1532-1542; Stirewalt *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, 3, 650-665). Las mutaciones activantes más comunes en FLT3 son duplicaciones en tándem internas dentro de la región de la yuxtamembrana. Las mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en el dominio de la quinasa son menos comunes. Algunos de estas FLT3 quinastas mutantes son constitutivamente activas. Las mutaciones de FLT3 se han asociado con un mal pronóstico (Malempati *et al.*, *Blood* **2004**, 104, 11).

- 25 Más de una docena de inhibidores de FLT3 conocidos están siendo desarrollados y algunos han mostrado efectos prometedores clínicos frente a LMA (Levis *et al. Int. J. Hematol.* **2005**, 82, 100-107). Se ha informado que algunas pequeña molécula inhibidoras de FLT3 son eficaces en la inducción de la apoptosis en líneas celulares con mutaciones activantes de FLT3 y de que prolongan la supervivencia de los ratones que expresan FLT3 mutante en sus células de médula ósea (Levis *et al.*, *Blood* **2002**, 99, 3885-3891; Kelly *et al*, *Cancer Cell* **2002**, 1, 421-432; Weisberg *et al.*, *Cancer Cell* **2002**, 1, 433-443; Yee *et al*, *Blood* **2002**, 100, 2941-2949).

- 30 A pesar del éxito en la identificación de pequeñas moléculas que inhiben las proteína tirosina quinastas, sigue existiendo una necesidad de un método seguro y eficaz de utilizar o administrar dichos compuestos, particularmente para los seres humanos que tienen LMA y LLA, incluyendo compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por FLT-3.

Compendio de la invención

- 35 La invención se refiere a un compuesto de la Formula I:



- 40 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método de tratar la leucemia mieloide aguda en seres humanos, en donde el método comprende administrar el compuesto en una cantidad de aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 27, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente, 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 90, aproximadamente 135, aproximadamente 200, aproximadamente 300,

del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde la cantidad administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración de valle) del compuesto, que está en el intervalo de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 μM , de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 10 μM , de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 μM , de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 μM , de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1 μM , de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,5 μM , de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2 μM , o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 μM , cuando se administra más de una dosis. Específicamente, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 μM . Específicamente, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 μM . Específicamente, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 μM . Específicamente, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 μM . Específicamente, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1 μM . Específicamente, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,5 μM . Específicamente, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2 μM . Específicamente, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 μM .

Se describe también en este documento un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que tiene la enfermedad proliferativa una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde la cantidad administrada es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (AUC) del compuesto, que está en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 50.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, de aproximadamente 100 a 25.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, o de aproximadamente 10.000 a 25.000 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

En ciertas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

Preferiblemente, la enfermedad proliferativa es el cáncer. Más preferiblemente, el cáncer es una leucemia.

Específicamente, la leucemia es la leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, y leucemia mieloblástica aguda.

Como se describe en este documento, la leucemia es la leucemia aguda. Específicamente, la leucemia aguda es la leucemia mielógena aguda (LMA). Específicamente, la leucemia mielógena aguda es LMA indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]), leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6), o leucemia megacarioblástica (M7). Específicamente, la leucemia mielógena aguda es LMA indiferenciada (M0). Específicamente, la leucemia mielógena aguda es la leucemia mieloblástica (M1). Específicamente, la leucemia mielógena aguda es la leucemia mieloblástica (M2). Específicamente, la leucemia mielógena aguda es la leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]). Específicamente, la leucemia mielógena aguda es la leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]). Específicamente, la leucemia mielógena aguda es la leucemia monocítica (M5). Específicamente, la leucemia mielógena aguda es la eritroleucemia (M6). Específicamente, la leucemia mielógena aguda es la leucemia megacarioblástica (M7). Específicamente, la leucemia mielógena aguda es la leucemia promielocítica. Específicamente, la leucemia es atribuible a una mutación de duplicación en tándem de FLT3 interna (ITD). Específicamente, la leucemia es atribuible a una mutación puntual de FLT3. Específicamente, la mutación puntual de FLT3 es una mutación puntual en el aminoácido D835.

Como se describe en este documento, la leucemia aguda es la leucemia linfocítica aguda (LLA). Específicamente, la leucemia linfocítica aguda es la leucemia que se origina en las células blásticas de la médula ósea (células B), el timo (células T), o los ganglios linfáticos. La leucemia linfocítica aguda se clasifica de acuerdo con el esquema de clasificación morfológica franco-americano-británico (FAB) como L1- linfoblastos de aspecto maduro (células T o pre-células B), L2- linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de diversas formas) (células T o pre-células B), y L3- linfoblastos (células B, células de Burkitt).

Específicamente, la leucemia linfocítica aguda se origina en las células blásticas de la médula ósea (células B). Específicamente, la leucemia linfocítica aguda se origina en el timo (células T). Específicamente, la leucemia linfocítica aguda se origina en los ganglios linfáticos. Específicamente, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L1 caracterizada por linfoblastos que parecen maduros (células pre-B o células T). Específicamente, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L2 caracterizado por linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de formas diversas) (células pre-B o células T). Específicamente, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L3 caracterizado por linfoblastos (células B, células de Burkitt).

Como también se describe en este documento, la leucemia es la leucemia de las células T. Específicamente, la leucemia de células T es la leucemia de células T periféricas, leucemia linfoblástica de células T, leucemia de células T cutáneas, y leucemia de células T adultas. Específicamente, la leucemia de células T es la leucemia de células T periféricas. Específicamente, la leucemia de células T es la leucemia linfoblástica de células T. Específicamente, la leucemia de células T es la leucemia de células T cutáneas. Específicamente, la leucemia de células T es la leucemia de células T adultas.

Como también se describe en este documento, la leucemia es Filadelfia positiva. En una realización, la leucemia Filadelfia positiva es LMA Filadelfia positiva, incluyendo, LMA indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]), leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6), o leucemia megacarioblástica (M7). La leucemia Filadelfia positiva es LAA Filadelfia positiva.

En todavía otra realización, la leucemia es resistente a los fármacos. En una realización, el sujeto ha desarrollado resistencia a los fármacos para la terapia contra el cáncer. En otra realización, el sujeto ha desarrollado resistencia a los fármacos para un inhibidor de la quinasa FLT3. En aún otra realización, el sujeto ha sido tratado con PKC 412, MLN 578, CEP-701, CT 53518, CT-53608, CT-52923, D-64406, D-65476, AGL-2033, AG1295, AG1296, KN-1022, PKC-412, SU5416, SU5614, SU11248, L-00021649, o CHIR-258. En todavía otra realización, el sujeto tiene un mutante de FLT3 activante constitutivamente.

Como se describe en este documento, el cáncer que se puede tratar con los métodos proporcionados en este documento incluye el cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células grandes), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (por ejemplo, osteosarcoma), cáncer de la piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, y cáncer de útero.

Como se describe en este documento, el cáncer es un cáncer metastásico, incluyendo, el cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon (por ejemplo, cáncer colorrectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células grandes), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (por ejemplo, osteosarcoma), cáncer de la piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides y cáncer uterino. Específicamente, el cáncer metastásico es cáncer de mama o de próstata. Específicamente, el cáncer metastásico es cáncer de mama. Específicamente, el cáncer metastásico es cáncer de próstata.

Como se describe en este documento, el mamífero a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en este documento no ha sido tratado con terapia contra el cáncer antes de la administración del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. Específicamente, el mamífero a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en este documento ha sido tratado con terapia anticancerígena antes de la administración del compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. Específicamente, el mamífero a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en este documento ha sido tratado con un inhibidor de la quinasa FLT3. Específicamente, el mamífero a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en este documento ha sido tratado con PKC 412, MLN 578, CEP-701, CT 53518, CT-53608, CT-52923, D-64406, D-65476, AGL-2033, AG1295, AG1296, KN-1022, PKC-412, SU5416, SU5614, SU11248, L-00021649, CHIR-258, u otros agentes terapéuticos conocidos o aprobados para el tratamiento de la LMA o LAA. Específicamente, el mamífero a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en este documento ha desarrollado resistencia a los medicamentos para la terapia contra el cáncer. Específicamente, el mamífero a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en este documento ha desarrollado resistencia a un medicamentos inhibidor de la quinasa FLT3. Específicamente, el mamífero a ser tratado con los métodos proporcionados en este documento tiene un mutante de FLT3 activante constitutivamente.

Los métodos proporcionados en este documento abarcan el tratamiento de un sujeto, independientemente de la edad del paciente, a pesar de que algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. Se proporciona además en este documento un método para tratar un sujeto que ha sido sometido a cirugía en un intento de tratar la enfermedad o afección en cuestión, así como al que no lo ha hecho. Debido a que los sujetos con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento dado a un sujeto particular puede variar, dependiendo de la prognosis de él/ella.

Dependiendo de la enfermedad a tratar y la condición del sujeto, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se pueden administrar por vía de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección intracisternal o infusión, inyección subcutánea, o implante), por medio de inhalación, por vía nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). El compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se puede formular, solo o junto a, en una unidad de dosificación adecuada, excipientes, transportadores, adyuvantes, y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. En una realización, el compuesto de

Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía oral. En otra realización, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía parenteral. En aún otra realización, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables, se administra por vía intravenosa.

5 El compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo se puede administrar como una dosis única tal como, por ejemplo, una sola inyección en bolo, o comprimidos orales o píldoras; o durante un tiempo, tales como, por ejemplo, una infusión continua durante un tiempo o dosis en bolo divididas durante un tiempo. El compuesto se puede administrar repetidamente si es necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente una enfermedad estabilizada o una regresión, o hasta que el paciente experimente la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Por ejemplo, la estabilización de la enfermedad para los tumores sólidos en general significa que el diámetro perpendicular de las lesiones medibles no ha aumentado en un 25% o más desde la última medición. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, *Journal of the National Cancer Institute* 92 (3): 205-216 (2000). La estabilización de la enfermedad o su falta se determina por métodos conocidos en la técnica, tales como la evaluación de los síntomas del paciente, examen físico, visualización del tumor que ha sido escaneado usando rayos X, CAT, PET, o imagen por resonancia magnética y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

El compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se puede administrar una vez al día (QD), o en múltiples dosis diarias divididas, tales como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), y cuatro veces al día (QID). Además, la administración puede ser continua (es decir, diariamente durante días consecutivos o cada día), intermitente, por ejemplo, en ciclos (es decir, incluyendo días, semanas, o meses de descanso sin tomar el fármaco). Como se usa en este documento, el término "diariamente" se entiende que significa que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto de Fórmula I, se administra una vez o más de una vez cada día, por ejemplo, durante un período de tiempo. El término "continuo" se entiende que significa que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto de Fórmula I, se administra diariamente durante un período ininterrumpido de al menos 10 días a 52 semanas. El término "intermitente" o "intermitentemente", como se usa en este documento se pretende que signifique parada y arranque, ya sea en intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente del compuesto de Fórmula I es la administración de uno a seis días a la semana, la administración en ciclos (por ejemplo, la administración diaria de dos a ocho semanas consecutivas y, a continuación, un periodo de descanso sin administración de hasta una semana), o la administración en días alternos. El término "ciclo", como se usa en este documento pretende significar que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto de Fórmula I, se administra diariamente o de forma continua, pero con un período de descanso.

Como se describe en este documento, la frecuencia de administración está en el intervalo de aproximadamente una dosis diaria a aproximadamente una dosis mensual. De esta forma, la administración es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, una vez cada semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas. En una realización, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día. Alternativamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra dos veces al día. Alternativamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra tres veces al día. Alternativamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra cuatro veces al día.

Como se describe en este documento, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día de un día a seis meses, de una semana a tres meses, de una semana a cuatro semanas, de una semana a tres semanas, y de una semana a dos semanas. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas. En una realización, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante una semana. En otra realización, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante dos semanas. En aún otra realización, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante tres semanas. Alternativamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante cuatro semanas.

Como se describe en este documento, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 21 semanas, o aproximadamente 26 semanas. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se administra intermitentemente. Específicamente, el compuesto de Fórmula I se administra de forma intermitente en la cantidad de aproximadamente 40 a 450 mg al día. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua. Específicamente, el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua en una cantidad que varía desde aproximadamente 12 mg a 1000 mg al día. Específicamente el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua en una cantidad que varía desde aproximadamente 12 mg a 2.000 mg por día, o de

aproximadamente 27 mg a 1000 mg por día. Específicamente, el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua en una cantidad que varía desde aproximadamente 200 mg a 1000 mg por día. Específicamente, el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua en una cantidad que varía desde aproximadamente 200 mg a 675 mg por día. Específicamente, el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua en una cantidad que varía desde aproximadamente 200 mg a 450 mg por día. Específicamente, el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua durante 28 días. Específicamente, el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua en la cantidad de aproximadamente 200 mg. Específicamente, el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua en la cantidad de aproximadamente 450 mg. Específicamente, el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua en la cantidad de aproximadamente 675 mg. Específicamente, el compuesto de Fórmula I se administra de forma continua en la cantidad de aproximadamente 1000 mg.

Como se describe en este documento, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido de un descanso durante un período de tiempo, y la repetición de esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencias a uno o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

Por consiguiente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra diariamente en una sola dosis o dosis divididas durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, ocho semanas, diez semanas, quince semanas, o veinte semanas, seguido de un período de descanso de aproximadamente 1 día a aproximadamente diez semanas. Por ejemplo, los métodos contemplan el uso de ciclos de una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, ocho semanas, diez semanas, quince semanas, o veinte semanas. Alternativamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra diariamente en una sola dosis o dosis divididas durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, o seis semanas con un período de descanso de 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29, o 30 días. Específicamente, el periodo de descanso es de 14 días. Específicamente, el periodo de descanso es de 28 días. Específicamente, el periodo de descanso es un período que es suficiente para la recuperación de la médula ósea. La frecuencia, el número y duración de los ciclos de dosificación pueden ser aumentados o disminuidos.

Como se describe en este documento, los métodos proporcionados en este documento comprenden: i) administración a un mamífero de una primera dosis diaria del compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, ii) descanso durante un período de al menos un día en que el compuesto de Fórmula I no se administra al mamífero; iii) administración de una segunda dosis del compuesto al mamífero, y iv) repetir las etapas ii) a iii) varias veces. Específicamente, la primera dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Específicamente, la segunda dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Específicamente, la primera dosis diaria es mayor que la segunda dosis diaria. Específicamente, la segunda dosis diaria es superior a la primera dosis diaria.

Como se describe en este documento, el período de descanso es de 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 17 días, 21 días o 28 días. Específicamente, el periodo de descanso es de al menos 2 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos tres veces. En otra realización, el periodo de descanso es de al menos 2 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos cinco veces. Alternativamente, el periodo de descanso es de al menos 3 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos tres veces. Alternativamente, el periodo de descanso es de al menos 3 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos cinco veces. Alternativamente, el periodo de descanso es de al menos 7 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos tres veces. Alternativamente, el periodo de descanso es de al menos 7 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos cinco veces. Alternativamente, el periodo de descanso es de al menos 14 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos tres veces. Alternativamente, el periodo de descanso es al menos de 14 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos cinco veces. Alternativamente, el periodo de descanso es de al menos 21 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos tres veces. Alternativamente, el periodo de descanso es de al menos 21 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos cinco veces. Alternativamente, el periodo de descanso es de al menos 28 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos tres veces. Alternativamente, el periodo de descanso es de al menos 28 días y los pasos ii) a iii) se repiten al menos cinco veces.

Como se describe en este documento, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra de forma continua a un paciente. Específicamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra de forma continua a un paciente en la cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 675 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg por día, de aproximadamente 12 a aproximadamente 450 mg por día, de aproximadamente 12 a aproximadamente 300 mg por día, de aproximadamente 12 a aproximadamente 200 mg por día, de aproximadamente 12 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 12 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 12 a aproximadamente 90 mg por día, de aproximadamente 12 a aproximadamente 80 mg por día, de aproximadamente 12 a aproximadamente 70 mg por día, de aproximadamente 18 a aproximadamente 65 mg por día, o de aproximadamente 18 a aproximadamente 60 mg por día. Específicamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra de forma continua a un paciente en la cantidad de

aproximadamente 12, aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 27, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 90, aproximadamente 135, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 450, o aproximadamente 675 mg por día. Se entiende que la duración del tratamiento puede variar con la edad, peso y estado del paciente que está siendo tratado, y puede determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o según el juicio profesional de la persona que proporciona o supervisa el tratamiento. Específicamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra de forma continua durante aproximadamente 1 a aproximadamente 52 semanas. Específicamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra de forma continua durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses. Específicamente, el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra de forma continua durante aproximadamente 14, aproximadamente 28, aproximadamente 42, aproximadamente 84, o aproximadamente 112 días.

Generalmente, el método puede comprender además una etapa de diagnóstico para determinar la presencia de un mutante de FLT3 constitutivamente activante en un mamífero.

El compuesto de Fórmula I también se puede combinar o usar en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad descrita en este documento.

Como se usa en este documento, el término "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (es decir, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en que las terapias (es decir, agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto con una enfermedad o trastorno. Puede administrarse una primera terapia (es decir, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en este documento) antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), simultáneamente con, o después (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (es decir, un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. La triple terapia también se contempla en este documento.

La vía de administración del compuesto de Fórmula I es independiente de la vía de administración de una segunda terapia. En una realización, el compuesto de Fórmula I se administra por vía oral. En otra realización, el compuesto de Fórmula I se administra por vía intravenosa. Por lo tanto, según estas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se administra por vía oral o por vía intravenosa, y la segunda terapia se puede administrar por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, con liposomas, por inhalación, por vía vaginal, vía intraocular, por medio de una administración local mediante un catéter o stent, por vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intratecal, o en una forma de dosificación de liberación lenta. Específicamente, el compuesto de Fórmula I y una segunda terapia son administrados por el mismo modo de administración, por vía oral o por vía intravenosa. En otra realización, el compuesto de Fórmula I se administra por un modo de administración, por ejemplo, por vía intravenosa, mientras que el segundo agente (un agente contra el cáncer) se administra por otro modo de administración, por ejemplo, por vía oral.

En ciertas realizaciones, cada método proporcionado en este documento puede comprender además independientemente, la etapa de administrar un segundo agente terapéutico. En una realización, el segundo agente terapéutico es un agente contra el cáncer. Específicamente, el agente anticancerígeno es un antimetabolito, incluyendo el 5-fluorouracilo, metotrexato, citarabina (también conocida como arabinósido de citosina o Ara-C), y HDAC (dosis alta de citarabina) y fludarabina. Alternativamente, el agente contra el cáncer es un agente antimicrotúbulo, incluyendo los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel). Alternativamente, el agente anticancerígeno es un agente alquilante, incluyendo la ciclofosfamida, melfalán, carmustina, y las nitrosoureas (por ejemplo, biscloroetilnitrosourea e hidroxourea). Alternativamente, el agente contra el cáncer es un agente de platino, incluyendo el cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino (JM-216), y CI-973. Alternativamente, el agente contra el cáncer es una antraciclina, incluyendo la doxorubicina y daunorubicina. Alternativamente, el agente contra el cáncer es un antibiótico antitumoral, incluyendo la mitomicina, idarrubicina, adriamicina, y daunomicina (también conocida como daunorubicina). Alternativamente, el agente anticancerígeno es un inhibidor de la topoisomerasa, por ejemplo, el etopósido y las camptotecinas. En aún otra realización, el agente contra el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en adriamicina, busulfán, citarabina, ciclofosfamida, dexametasona, fludarabina, fluorouracilo, hidroxourea, interferones, oblimersen, derivados del platino, taxol, topotecan, y vincristina.

Alternativamente, el agente anticancerígeno es un inhibidor de la Bcr-Abl quinasa. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa se selecciona entre el grupo que consiste en imatinib, BMS354825 (dasatinib), AMN 107 (nilotinib), AP23464, AZD0530, CGP76030, ON012380, INN-0406 (NS-187), SKI-606(bosutinib), VX-680, y pirrolo[2,3-d]pirimidinas incluyendo PD166326, PD173955 y PD180970. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es el imatinib. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es el dasatinib. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es el nilotinib. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es AP23464. Específicamente, el

inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es AZD0530. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es CGP76030. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es SKI-606. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es ON012380. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es INN-406 (NS-187). Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es una pirrolo[2,3-d]pirimidina. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es VX-680. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es PD166326. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es PD173955. Específicamente, el inhibidor de la Bcr-Abl quinasa es PD180970.

En todavía otra realización, el agente anticancerígeno es un inhibidor de la quinasa FLT3. En una realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 se selecciona del grupo que consiste en PKC 412, MLN 578, CEP-701, CT 53518, CT-53608, CT-52923, D-64406, D-65476, AGL-2033, AG1295, AG1296, KN-1022, PKC-412, SU5416, SU5614, SU11248, L-00021649, y CHIR-258. En otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es 412 PKC. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es MLN 578. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es CEP-701. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es CT 53518. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es CT-53608. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es CT-52923. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es D-64406. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es D-65476. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es AGL-2033. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es AG1295. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es AG1296. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es KN-1022. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es KN-1022. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es SU5416. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es SU5614. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es SU11248. En aún otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es L-00021649. En todavía otra realización, el inhibidor de la quinasa FLT3 es CHIR-258.

Otras terapias o agentes anticancerígenos que pueden ser usados en combinación con el compuesto de Fórmula I incluyen la cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radiactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones, interleucinas, y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluyendo los fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, e ifosfamida), antimetabolitos (citarabina (también conocida como arabinósido de citosina o Ara-C), HDAC (alta dosis de citarabina), y metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, y gemcitabina), venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina y paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, y topotecán), antibióticos (daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, y mitomicina), nitrosoureas (carmustina y lomustina), iones inorgánicos (cisplatino y carboplatino), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), imatinib, adriamicina, dexametasona, y ciclofosfamida. Para una discusión más completa de terapias contra el cáncer actualizadas véase, <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> y The Merck Manual, XVII edición 1999.

Ejemplos

Ejemplo 1 (solo como referencia): Evaluación del ensayo de proliferación celular en líneas celulares dependientes de FLT3 frente a líneas celulares independientes de FLT3

La viabilidad celular y la proliferación del cáncer se pueden evaluar usando un ensayo de reducción de la sal de tetrazolio basado en células. En células viables, este ensayo colorimétrico puede medir la reducción mitocondrial de un componente de tetrazolio (MTS) a un producto de formazan insoluble. MV4-11 es una línea celular humana dependiente de FLT3 bien caracterizada que contiene las duplicaciones en tándem internas (ITD) encontradas en pacientes con leucemia mieloide aguda y que expresa receptores FIT3 constitutivamente activos (Yee *et al.* Blood **2002**, 100(8), 2941-2949). Esta línea celular se utilizó para determinar la capacidad de los compuestos proporcionados en este documento para inhibir FIT3 en células intactas. La línea celular RS4-11, que expresa el receptor de tipo silvestre (WT), también se utilizó como un control para verificar la habilidad del compuesto de ensayo para inhibir el receptor FLT3 que contiene la mutación ITD. La proliferación de células MV4-11 se midió después de 72 horas de incubación con los compuestos proporcionados en este documento, y con RS4-11 después de 48 horas de incubación con los compuestos proporcionados en este documento, en ambos casos utilizando un protocolo estándar de MTS (Promega Cat #5430 "Cell Titer 96 Aqueous Non-radioactive Cell Proliferation Assay").

Células MV4-11 se sembraron en placas a 10.000 células por pocillo en medio DMEM con 0,5% de suero. Células RS4-11 se sembraron en placas a 20.000 células por pocillo en RPMI con 0,5% de suero. La placa del compuesto se estableció introduciendo una alícuota de 300 μ l del control negativo (DMSO) en la columna 1 de una placa de polipropileno de 96 pocillos, introduciendo una alícuota en la columna 12 del control positivo (un compuesto interno previamente demostrado que tiene una IC₅₀ de 64 nM en el ensayo MV4-11) y titulando el compuesto de ensayo en diluciones en serie en las columnas 2-11. Una parte alícuota de cada pocillo de la placa de compuesto se transfirió a las células cultivadas en placas y después se incubaron a 37° C en 5% de CO₂ durante 3 días para las células MV4-11 y 2 días para las células RS4-11.

El compuesto de tetrazolio MTS (reactivo de Owen) se descongeló en un baño de H₂O. Se añadió MTS tetrazolio (20 ml) a cada pocillo de la placa óptica y las células se incubaron a 37° C en 5% de CO₂ durante 2 horas. La absorbancia se midió a 490 nm utilizando un Spectramax Plus 384 Absorbance Microplate Reader de Molecular Devices. Los valores de proliferación celular se miden en términos de la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición del 50% de la proliferación celular en comparación con el control (IC₅₀) y se presentan en la Tabla 11 a continuación.

Estudio de la fosforilación basada en células del compuesto de Fórmula I

La habilidad del compuesto de Fórmula I para inhibir la actividad de quinasa de FLT3 en el entorno celular se determinó mediante la medición de la extensión de la fosforilación de FLT3 en una línea celular de leucemia. Células MV4;11, que albergan la mutación ITD de FLT3, se incubaron con 5 concentraciones diferentes del compuesto de Fórmula I (20 nM, 4 nM, 0,8 nM, 0,16 nM y 0,032 nM). DMSO solo sirvió como control negativo.

La inhibición de la autofosforilación de FLT3 se determinó mediante análisis de Western blot de los niveles de fosforilación de FLT3 a las diferentes concentraciones del compuesto de Fórmula I en comparación con el nivel de fosforilación con el control. Para controlar la variación de muestra a muestra y las diferencias de carga de gel, el nivel de fosfo-FLT3 en cada pocillo se comparó con la cantidad total de FLT3 presente.

Los resultados de la autofosforilación de FLT3-ITD (duplicación interna en tándem) en células MV4;11 se evaluaron utilizando un anticuerpo específico a FLT3. Se mostró que el compuesto de Fórmula I fue un inhibidor intracelular muy potente de la actividad catalítica de FLT3-ITD en la línea celular MV4;11 de la leucemia. La evaluación semicuantitativa de la potencia del compuesto de Fórmula I en el Western blot mostró claramente una inhibición significativa de la fosforilación de FLT3 con un IC₅₀ inferior a 1 nM, como se informa en la Tabla 11. El compuesto de Fórmula I tiene una IC₅₀ de alrededor de 2 nM en líneas celulares que expresan FLT3/ITD y en muestras primarias de células blásticas de pacientes FLT3/ITD LMA. El compuesto de Fórmula I también muestra un alto grado de selectividad para FLT3 en un ensayo de IL-3 de rescate. El compuesto de Fórmula I también inhibe el tipo silvestre de FLT3 con una IC₅₀ de aproximadamente 4 nM. La afinidad de unión de FLT3 (K_d) del compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 1,6 nM.

Tabla 11

Línea celular	Tipo de ensayo	IC ₅₀ (nM)
MV4;11	Autofosforilación de FLT3	0,5-1,1
MV4;11	Proliferación	0,3-0,356
RS 4;11	Proliferación	1.000

Ejemplo 2 (sólo como referencia): Evaluación del compuesto de Fórmula I en la línea celular de leucemia humana MV4-11 dependiente de FLT3

El compuesto de Fórmula I se ensayó en un modelo de xenoinjerto de ratón con el fin de evaluar su actividad in vivo a 1, 3, y 10 mg/kg por vía subcutánea frente a los tumores MV4-11 en ratones desnudos atímicos hembra. El xenoinjerto se inició a partir de células MV4-11 de leucemia humana dependientes de FLT3 cultivadas en medio de Dulbecco modificado por Iscove suplementado con 10% de suero fetal bovino inactivado por el calor, 100 unidades/ml de penicilina G, 100 µg/ml de sulfato de estreptomycin, 0,25 µg/ml de anfotericina B, glutamina 2 mM, 0,075% de bicarbonato de sodio, y 25 µg/ml de gentamicina. Las células tumorales se mantuvieron en atmósfera humidificada de 95% aire y 5 % de CO₂ a 37° C. Las células se recogieron durante la fase de crecimiento logarítmico y se resuspendieron a una concentración de 5 × 10⁷ células/ml en 50% de matriz de Matrigel (BD Biosciences) y 50% de PBS. Las células MV4-11 (1 × 10⁷) se implantaron por vía subcutánea en el flanco derecho de cada ratón de prueba y el crecimiento de los tumores se monitorizó. Doce días más tarde, en el día 1 del estudio, los ratones fueron colocados en ocho grupos, cada uno consistiendo en diez ratones con tamaños tumorales individuales de 126-221 mm³ y promedio de grupo de tamaño tumoral de 174 mm³, el volumen del tumor se calcula como un producto de la anchura x alto x longitud en mm de un tumor MV4-11. El compuesto de Fórmula I se formuló para la dosificación a 10 ml/kg y se administró por sonda oral (po) una vez al día durante 28 días. Cada dosis del fármaco se administró en un volumen de 0,2 ml por 20 g de peso corporal (10 ml/kg) y se ajustó para el peso corporal del animal. Cada animal fue sacrificado cuando su tumor alcanzó el tamaño predeterminado de punto final de 1.000 mm³, o bien en el último día del estudio (día 59), lo que ocurriera primero. La figura 1 muestra las curvas del crecimiento tumoral promedio generadas a partir del experimento in vivo que demuestra que un compuesto representativo proporcionado en este documento produce actividad antitumoral dependiente de la dosis. En este modelo de xenoinjerto, se observó regresión del tumor a 3 y 10 mg/kg (9 mg/m², por vía oral, QD), y la inhibición del crecimiento del tumor a 1 mg/kg (3 mg/m², por vía oral, QD).

En un estudio de seguimiento se monitorizó el tamaño tumoral a la dosis oral de 10 mg/kg durante 60 días más después de suspender la administración. Al final del estudio se observaron ocho respuestas completas y dos respuestas parciales en los diez animales tratados con el compuesto de Fórmula I. El compuesto de Fórmula I

también tuvo actividad en un modelo de tumor de leucemia a dosis tan bajas como 1 mg/kg administradas por vía oral una vez al día. Una comparación directa del compuesto de Fórmula I con la primera generación de inhibidores de FLT3 CEP-701, MLN-518, PKC-412, sorafenib, y sunitinib reveló que la combinación de la potencia, selectividad y propiedades farmacocinéticas es única para el compuesto de Fórmula I.

5 Ejemplo 3 (solo como referencia): Comparación de la exposición humana a la exposición eficaz en ratones

El experimento de xenoinjerto en el Ejemplo 2 demostró que el compuesto de Fórmula I tiene una eficacia en ratones a 1 mg/kg por vía oral, QD. También se encontró que la exposición al compuesto de Fórmula I era proporcional a la dosis de 0,1 a 300 mg/kg en ratones por vía oral (datos no mostrados). Se ha mostrado que los niveles plasmáticos eficaces en ratones son alrededor de 800 veces mayores que la CI_{50} de MV4;11 (exposición de aproximadamente 3,2- $\mu M \cdot h$ (AUC)) mientras que los niveles plasmáticos humanos (C_p) son aproximadamente 200 veces y aproximadamente 400 veces mayores que la CI_{50} de MV4;11 a 12 y 18 mg, respectivamente (Figura 2). La exposición clínica al compuesto de Fórmula I medida por los niveles en plasma en estado de equilibrio (SSC_p) predice una dosis eficaz humana de aproximadamente 60 mg. Sin embargo, la exposición en estado de equilibrio para el compuesto de Fórmula I en seres humanos es más larga (24 horas) que en el ratón (6 horas) (Figura 2). La exposición clínica al compuesto de Fórmula I tal como se mide por el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) predice una dosis eficaz humana de aproximadamente 20 mg.

10 Cuando se administra por vía oral a ratones a una dosis de 10 mg/kg, el compuesto de Fórmula I logra una concentración plasmática máxima (C_{max}) de 3,8 μM dentro de las dos primeras horas de la dosificación. Cuando se corrige para la unión a las proteínas plasmáticas, la concentración del compuesto de Fórmula I en el plasma se mantenía por encima de la CI_{50} celular para la inhibición de FLT3 24 horas después de la dosificación. La exposición total (AUC_{0-24h}), así como C_{max} aumentaron proporcionalmente con la dosis administrada de 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg. A dosis más altas, tanto la C_{max} como la AUC_{0-24h} siguieron aumentando, llegando a un techo por encima de 100 mg/kg.

Tabla 12

Especies	Dosis	SS C_p (ng/ml)	SS AUC 0-24 (ng*h/ml)	ΔT (horas)	Eficacia
Ratón	1 mg/kg	143	1793	6	Sí
Humano	12 mg	33	757	24	Posible
Humano	18 mg	60	1385	24	Posible

25 Ejemplo 4 sólo como referencia): Estudios de toxicidad del compuesto de Fórmula I en ratas y perros

Se evaluó el perfil de toxicidad del compuesto de Fórmula I en ratas y perros durante noventa días. El compuesto de Fórmula I se formuló en hidroxipropil β -ciclodextrina (HPBCD) al 5%. Para las ratas, el compuesto se administró a una dosis de 1, 3, o 10 mg/kg/día. No se observaron signos clínicos significativos a dosis bajas y medias. La dosis alta produjo elevaciones en las pruebas de función hepática (PFH), que estuvieron aproximadamente de 2 a 3 veces los valores basales, con una AUC de aproximadamente 30 $\mu M \cdot hr$ o mayor. Se observó neutropenia sostenida a altas dosis (anemia muy leve). La semivida terminal del compuesto de Fórmula I es de 5,7 horas en las ratas.

35 Para los perros, el compuesto se administró a una dosis de 1, 5, o 15 mg/kg/día. No se observaron signos clínicos significativos a dosis bajas y medias. La dosis alta produjo elevaciones en las pruebas de función hepática (PFH), que estuvieron aproximadamente de 3 a 6 veces los valores basales, con una AUC de aproximadamente 30 $\mu M \cdot hr$ o mayor. Se observó neutropenia sostenida a altas dosis (anemia muy leve). En la dosis alta, se observó 10% de supresión de ganancia de peso. La semivida terminal del compuesto de Fórmula I es de 5,9 horas en los perros.

Ejemplo 5: Ensayo clínico de Fase I

Este estudio fue el primer ensayo clínico en seres humanos del compuesto de Fórmula I en seres humanos con leucemia mieloide aguda reincidente o refractaria. El estudio fue de etiqueta abierta y estaba diseñado para determinar la seguridad, tolerabilidad, toxicidad limitante de la dosis (DLT), farmacocinética y farmacodinamia de dosis crecientes. El compuesto de Fórmula I se administró por vía oral a partir de 12 mg QD durante 14 días, comenzando con una cohorte de un solo paciente. Dado que el primer paciente experimentó un acontecimiento adverso (no relacionada con el fármaco), la cohorte se amplió a una cohorte de tres pacientes y posteriormente, la dosis del compuesto de Fórmula I se escaló en cohortes sucesivas de, al menos, tres pacientes por nivel de dosis. Cada nuevo nivel de dosis comenzó de nuevo sólo cuando se hubo observado a todos los pacientes en la dosis actual un mínimo de 14 días a partir del primer día de la administración de la dosis y un mínimo de tres pacientes habían completado al menos un régimen de 14 días del compuesto de Fórmula I. Cuando ninguno de los tres primeros pacientes en un nivel de dosis experimentó una toxicidad limitante de la dosis (DLT) de la primera dosis, entonces se entraban tres nuevos pacientes al siguiente nivel de dosis más altas de hasta 150% de la dosis previa. Cuando uno de los tres pacientes experimentó DLT en la primera dosis, al menos otros tres pacientes se iniciaron en

ese mismo nivel de dosis para un total de N = 6. Si dos o más pacientes en la cohorte ampliada experimentaron DLT en la primera dosis, no se inscribieron más pacientes en esa dosis y la siguiente dosis más baja se declaró la dosis máxima tolerada (DMT). Los objetivos primarios del estudio fueron la seguridad, tolerabilidad, toxicidad limitante de la dosis (DLT) y la PK. El objetivo secundario era la PD.

5 Tres pacientes completaron la primera cohorte. El primer paciente en la cohorte 1 tenía 59 años y pesaba 81,2 kg cuando se inscribió el 12 de marzo del 2007. El paciente fue diagnosticado de LMA el 29 de junio de 2006 y fue posteriormente tratado con 4 quimioterapias. La recaída de la enfermedad fue el 6 de marzo del 2007. No se detectó mutación de FLT3 en el paciente en la genotipificación. Después de la inscripción, el paciente completó con éxito un régimen de dosificación de catorce días a 12 mg por día del compuesto de Fórmula I. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves. El día 14, el paciente fue ingresado en el hospital por insuficiencia renal, que se determinó que no era probable que estuviera relacionada con el estudio.

15 El segundo paciente en la cohorte 1 tenía 75 años y pesaba 78 kg cuando se inscribió el 14 de mayo de 2007. El paciente fue diagnosticado de LMA el 16 de agosto de 2005 y tratado posteriormente con tres quimioterapias. La recaída de la enfermedad fue el 16 de agosto de 2006. No se detectó mutación de FLT3 en el paciente en la genotipificación. Después de la inscripción, el paciente completó con éxito dos regímenes de dosificación de catorce días a 12 mg por día del compuesto de Fórmula I. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

20 El tercer paciente en la cohorte 1 era una mujer de 27 años de edad que pesaba 101 kg cuando se inscribió el 16 de julio del 2007. La paciente fue diagnosticada de LMA el 12 de julio de 2004 y fue tratada posteriormente con siete quimioterapias. La recaída de la enfermedad fue el 31 de mayo de 2007. No se detectó mutación de FLT3 en el paciente en la genotipificación. Después de la inscripción, el paciente completó con éxito un régimen de dosificación de catorce días a 12 mg por día del compuesto de Fórmula I. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

25 Ocho pacientes fueron incluidos en la segunda cohorte. El primer paciente inscrito en la cohorte 2 fue una mujer de 82 años de edad, que pesaba 55 kg cuando comenzó el tratamiento el 7 de agosto de 2007. La paciente fue diagnosticada con LMA el 31 de julio de 2007 y no había tenido ningún tratamiento quimioterápico previo. La paciente dejó voluntariamente el tratamiento en el día 8, y no se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

30 El segundo paciente en la cohorte 2 era una mujer de 44 años de edad que pesaba 55 kg cuando comenzó el tratamiento con el compuesto de Fórmula I el 15 de agosto de 2007. Ella había sido diagnosticada con LMA el 2 de agosto de 2007 y fue tratada posteriormente con cuatro quimioterapias antes de la recaída de la enfermedad el 7 de julio del 2007. No se detectó mutación de FLT3 en la paciente en la genotipificación. Después de la inscripción, la paciente completó con éxito dos regímenes de dosificación de catorce días a 18 mg por día del compuesto de Fórmula I. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

35 El tercer paciente que se inscribió en la cohorte 2 era una mujer de 78 años de edad que pesaba 77 kg cuando se inscribió en el estudio el 15 de agosto de 2007. Ella había sido diagnosticada con LMA el 3 de agosto de 2007 y no había tenido tratamiento quimioterápico previo. Se detectó la mutación de FLT3 en D835 en la genotipificación. La paciente completó con éxito dos cursos de tratamiento con 18 mg del compuesto de Fórmula I. La paciente murió más tarde en octubre, lo que se consideró que era probablemente debido a LMA o comorbilidades, pero la evaluación de DLT aún está pendiente. Esta paciente, sin embargo, mostró una mejora importante hematológica durante el tratamiento que no se podía atribuir a la administración concomitante de medicamentos, procedimientos o transfusiones de sangre. El recuento de plaquetas de esta paciente aumentó de 82 k/μl al inicio del primer ciclo del tratamiento, a 158 k/μl en el día 19.

40 El cuarto paciente que se inscribió en la cohorte 2 era una mujer de 72 años de edad que pesaba 78 kg cuando recibió el primer tratamiento del compuesto de Fórmula I el 22 de agosto de 2007. Ella fue diagnosticada con LMA el 2 de agosto de 2007 y recibió una quimioterapia después de la cual la enfermedad se consideró refractaria. No se detectó mutación de FLT3 en la paciente en la genotipificación. La paciente recibió 7 días del compuesto de Fórmula I en cuyo punto experimentó múltiples efectos adversos de grado 3 que incluían insuficiencia cardíaca congestiva aguda. La paciente falleció posteriormente. Se encontró que la insuficiencia cardíaca congestiva era pre-existente, pero el acontecimiento adverso grave se consideró como posiblemente relacionado con el fármaco, por lo que se informó como DLT. Este paciente, sin embargo, mostró pequeñas mejoras hematológicas después del tratamiento que no podían ser atribuidas a la administración concomitante de medicamentos, procedimientos o transfusiones de sangre. El recuento absoluto de neutrófilos del paciente (ANC) aumentó a $1,3 \times 10^9/l$ ocho días después de la primera dosis del compuesto de Fórmula I, y el recuento continuó aumentando hasta $2,6 \times 10^9/l$ diecisiete días después de la primera dosis.

Puesto que el cuarto paciente que se inscribió en la cohorte 2 experimentó una DLT, la cohorte se amplió para incluir al menos otros tres pacientes. El quinto paciente que se inscribió en la cohorte 2 era un varón de 72 años de edad

que pesaba 86 kg cuando empezó la terapia del compuesto de Fórmula I el 6 de septiembre de 2007. Había sido diagnosticado con LMA el 28 de diciembre de 2006 y recibió dos quimioterapias antes de la recaída de la enfermedad el 6 de agosto de 2007. No se detectó mutación de FLT3 en el paciente en la genotipificación. El paciente completó con éxito tres cursos de la terapia y un cuarto curso se encuentra actualmente en curso. No se han producido acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves. Este paciente presentó gran mejoría hematológica después del tratamiento que no puede atribuirse a la administración concomitante de medicamentos, procedimientos o transfusiones de sangre. Este paciente mostró una disminución de células blásticas en la médula ósea, de 63% en el día 0 del primer ciclo del tratamiento con el compuesto de Fórmula I, hasta 15% en el día 15 del primer ciclo. El paciente también mostró una disminución de células blásticas periféricas, de 9% en el día 0 del primer ciclo de la terapia, a 0 % en el día 15 del primer ciclo.

El sexto paciente que se inscribió en la cohorte 2 era un varón de 72 años de edad que pesaba 72 kg cuando comenzó una terapia con el compuesto de Fórmula I el 24 de septiembre de 2007. Fue diagnosticado con LMA el 2 de agosto de 2002 y recibió ocho quimioterapias previas. No se detectó mutación de FLT3 en el paciente en la genotipificación. El paciente completó con éxito un curso de la terapia y voluntariamente suspendió el tratamiento durante el segundo curso. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

El séptimo paciente en la cohorte 2 fue un varón de 36 años de edad que pesaba 89 kg cuando comenzó el tratamiento con el compuesto de Fórmula I el 24 de septiembre de 2007. Fue diagnosticado con LMA el 23 de marzo de 2006 y recibió siete quimioterapias previas, antes de la recaída de la enfermedad el 10 de septiembre de 2007. El paciente sólo recibió 10 días de terapia. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

El octavo paciente en la cohorte 2 fue un varón de 51 años de edad que pesaba 67 kg cuando comenzó la terapia con el compuesto de Fórmula I el 25 de septiembre de 2007. El paciente fue diagnosticado con LMA el 16 de mayo de 2007 y recibió cuatro quimioterapias previas, antes de la recaída de la enfermedad. No se detectó mutación de FLT3 en el paciente en la genotipificación. El paciente completó con éxito tres cursos de terapia. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

Como no se observaron TLDs adicionales para la cohorte 2, los pacientes se inscribieron en la tercera cohorte a la dosis de 27 mg. El primer paciente en la cohorte 3 fue un varón de 49 años de edad que pesaba 84 kg cuando comenzó la terapia con el compuesto de Fórmula I, el 15 de octubre de 2007. El paciente fue diagnosticado con LMA el 31 de enero de 2007 y recibió dos quimioterapias previas antes de la recaída de la enfermedad el 28 de septiembre de 2007. No se detectó mutación de FLT3 en el paciente en la genotipificación. El paciente completó con éxito tres cursos de terapia e interrumpió el tratamiento voluntariamente durante el segundo curso. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

El segundo paciente inscrito en la cohorte 3 fue una mujer de 86 años de edad, que pesaba 62 kg cuando inició la terapia con el compuesto de Fórmula I, el 17 de octubre de 2007. La paciente fue diagnosticada de síndrome mielodisplásico (MDS) y fue tratada con quimioterapias previas antes de ser diagnosticada con LMA el 11 de octubre de 2007. La paciente voluntariamente suspendió el tratamiento en el día 7. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

La tercera paciente inscrita en la cohorte 3 fue una mujer de 64 años de edad que pesaba 82 kg cuando comenzó la terapia con el compuesto de Fórmula I el 16 de octubre de 2007. La paciente fue diagnosticada con LMA en abril de 2007 y recibió dos quimioterapias previas hasta la recaída de la enfermedad, el 8 de octubre de 2007. La paciente recibió sólo 8 días de tratamiento, cuando fue retirada del estudio por el investigador debido a la progresión de la enfermedad. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

El cuarto paciente inscrito en la cohorte 3 fue un varón de 68 años de edad que pesaba 66 kg cuando comenzó la terapia con el compuesto de Fórmula I, el 25 de octubre de 2007. El paciente fue diagnosticado con LMA el 28 de septiembre de 2006 y recibió dos quimioterapias previas. El paciente ha completado con éxito un curso de la terapia y ha comenzado un segundo curso. No se han producido acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

El quinto paciente inscrito en la cohorte 3 fue una mujer de 57 años de edad, quien inició la terapia con el compuesto de Fórmula I, el 28 de noviembre de 2007. Ella completó con éxito un curso de la terapia y ha comenzado un segundo curso.

El sexto paciente inscrito en la cohorte 3 fue un varón de 78 años de edad que empezó la terapia con el compuesto de Fórmula I, el 16 de noviembre de 2007. Completó con éxito dos cursos de la terapia. No se produjeron acontecimientos adversos relacionados con el fármaco o acontecimientos adversos graves.

Como la MTD (dosis máxima tolerada, o el más alto nivel de dosis en el que menos de dos de los seis pacientes desarrollaron DLT de primer ciclo) no se alcanzó para la Cohorte 3, actualmente hay pacientes que están siendo

inscritos en la cohorte 4. Entre los pacientes en las cohortes 1 y 2, los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco de grado 1 (leve) más comunes incluyeron dos casos de náuseas/vómitos, dos casos de distensión abdominal/estreñimiento, una instancia de tos, un caso de disminución del apetito y un caso de disgeusia. Se produjeron dos muertes, una debida a una infección por hongos no relacionada, y una segunda debida a insuficiencia cardíaca congestiva que se consideró posiblemente relacionada con el fármaco, en una paciente que más tarde se encontró que había tenido un caso pre-existente de ICC. El paciente con ICC fue el único paciente de los dos grupos que experimentó un acontecimiento adverso de grado 3 relacionado con el fármaco. Sin embargo, no se observó ninguna toxicidad hematológica, en ninguna de las cohortes.

Los datos farmacocinéticos humanos después de la administración oral a los pacientes incluidos en el ensayo clínico se modelaron en WinNonlin utilizando un análisis no compartimental y un ajuste lineal-trapezoidal. Los datos farmacocinéticos para la cohorte 1 se resumen en la Tabla 13. Los resultados se muestran en las Figuras 2 y 3. El intervalo de peso de estos pacientes fue de 77,9 a 101,25 kg. El promedio de concentraciones plasmáticas en la dosis de 12 mg es 11,2 ng/ml en el día 1, 37,9 ng/ml en el día 8 y 42,9 ng/ml (0,06 mM) en estado de equilibrio en el día 15. Se alcanzó el estado de equilibrio a las 1-2 semanas con picos y valles menores con un semivida terminal aparente de aproximadamente 2,8 días. A la dosis inicial de 12 mg, los niveles plasmáticos humanos son aproximadamente 0,06 μ M en estado de equilibrio. La variabilidad entre pacientes de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio en la cohorte de los tres pacientes fue baja. El compuesto de Fórmula I parece tener buena biodisponibilidad en seres humanos y la variabilidad de la exposición al plasma entre los primeros tres pacientes fue baja.

Los datos farmacocinéticos de la cohorte 2 se resumen en la Tabla 14. El resultado se muestra en la Figura 4. El intervalo de peso de estos pacientes fue de 54,9 kg a 88,5 kg. El promedio de concentraciones plasmáticas en la dosis de 18 mg es de 21,1 ng/ml en el día 1 (N = 8), 72,5 ng/ml en el día 8 (N = 6) y 51,8 ng/ml en el día 15 (N = 3). Los dos grupos en conjunto, muestran una buena biodisponibilidad humana y muestran baja variabilidad intrapaciente de exposición plasmática dentro de cada cohorte. Los datos de las dos cohortes muestran un estado de equilibrio que se logró en 1-2 semanas con picos y valles menores con un semivida terminal aparente de aproximadamente 1 a 2,8 días. La actividad biológica del compuesto de Fórmula I se observó en tres pacientes diferentes en la cohorte 2 en forma de una mejoría hematológica, y en un paciente, se observó una respuesta parcial de más de 50% de reducción de células blásticas en la médula ósea.

Los datos farmacocinéticos de dos pacientes de la cohorte 3 se resumen en la Tabla 15. Un paciente de la cohorte 3 (27 mg/día) fue dosificado con el compuesto de Fórmula I continuamente durante 42 días con una tolerabilidad aceptable y no DLT, antes de que eligiera no tener más tratamiento.

Un estudio clínico del compuesto de Fórmula I incluyó un diseño estándar de escalada de la dosis 3 + 3 con incrementos de dosis del 50%. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se administró una vez al día como una solución oral durante 14 días, seguido de un período de descanso de 14 días (1 ciclo) con una dosis inicial de 12 mg. Al mismo tiempo, se dosificaba a pacientes con un régimen de dosificación continua a partir de 200 mg/día durante 28 días. Los pacientes que mostraban un beneficio clínico podían seguir recibiendo más ciclos de tratamiento. Cincuenta y dos pacientes fueron dosificados con el compuesto de Fórmula I hasta 450 mg/día (10 cohortes de dosis). La mediana de la edad fue de 60 años, el intervalo entre 23 y 86 años, mediana del número de terapias previas era 3, el intervalo entre 0 y 8, y 2 pacientes habían sufrido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas antes (HSCT). Dos pacientes de edad avanzada (edad \geq 78 años) no aptos para la quimioterapia de inducción no habían sido tratados previamente. Quince pacientes tenían mutaciones FLT3 (12 de ITD y 3 de TKD), 25 pacientes fueron WT, y en 12 pacientes no se pudo determinar. Los pacientes también fueron evaluados en cuanto a PK, pFLT3, pSTAT5, genotipo de FLT3, y ex vivo actividad inhibidora plasmática. El compuesto de Fórmula I fue bien tolerado y aún no se ha observado MTD (dosis máxima tolerada) con ningún régimen. Un paciente tuvo una DLT (toxicidad limitante de la dosis) posiblemente relacionada con el fármaco en la cohorte de 18 mg (grado 3 ICC (insuficiencia congestiva cardíaca), aunque el paciente tenía una enfermedad cardíaca preexistente) que condujo a la expansión de la cohorte, pero hasta la fecha no se han visto otros casos de ICC relacionados con el fármaco u otra DLT. Otros acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el fármaco (con mayor frecuencia acontecimientos gastrointestinales) fueron leves (grado \leq 2). Los datos de respuesta basados en la evaluación del investigador están disponibles para los primeros 45 pacientes. Hasta la fecha, se han observado respuestas en 11 pacientes (24%). Cuatro pacientes lograron una respuesta completa (CR)-2 con una recuperación incompleta de plaquetas (CRp) y 2 con plaquetas incompletas y recuperación de neutrófilos (CRi), uno de estos pacientes también tuvo una resolución completa de leucemia cutis. Además, 7 pacientes tuvieron respuestas parciales (PR, que se define como una disminución de \geq 50% de células blásticas a niveles de 5%-25% en la médula ósea). La mayoría de las respuestas (8/11, 73%) se produjeron después del ciclo 1 y una se observó después del ciclo 3. La mediana de duración de la respuesta es de 18 semanas (intervalo, de 4-26+ semanas). Tres de los pacientes que respondieron eran mutantes de FLT3 (2 de ITD y 1 de TKD), cinco eran WT, y tres fueron indeterminados. Seis de los 9 pacientes que no respondieron con mutaciones de ITD tuvieron un aclaramiento rápido inicial de las células blásticas periféricas con la administración intermitente del compuesto de Fórmula I, pero posteriormente progresaron o tuvieron mortalidad relacionada con la enfermedad. Todos estos pacientes tenían enfermedad agresiva y recibieron una mediana de 6 regímenes de tratamiento anteriores, (intervalo de 3 a 8). La exposición plasmática al compuesto de Fórmula I se mantuvo entre los intervalos de dosis y siguió aumentando de

manera proporcional a las dosis de 12 mg a 300 mg al día, con las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio alcanzando más de 1.500 nM a 300 mg. La fosforilación de FLT3 fue reprimida fuertemente cuando se ensayó el plasma obtenido de los pacientes del estudio ex vivo en las líneas celulares FLT3-ITD y WT a dosis de 12 mg y 60 mg, respectivamente.

- 5 Ciertos pacientes en la cohorte de 60 mg y 200 mg, cohorte que comenzó con la dosificación de 14 días seguido por 14 días de régimen de descanso, cambiaron a un régimen de dosificación continua.

El protocolo que describe la dosificación de 14 días seguido por 14 días de descanso también fue modificado para permitir un régimen de dosificación continua a partir de 200 mg/día durante 28 días (1 ciclo). Los pacientes con beneficio clínico seguirían recibiendo ciclos adicionales.

10

Tabla 13

Grupo	ID del Paciente	Dosis	Dosis	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)
		mg	mg/kg	ng/ml	h	(ng/ml)*h	μM	h	μM*h
Día 1-2	1	12	0,14	11,2	8	205	0,02	8	0,37
Día 1-2	2	12	0,16	9,71	6	184	0,02	6	0,33
Día 1-2	3	12		12,7	2	238	0,02	2	0,43
Día 8-9	1	12	0,14	33,9	4	744	0,06	4	1,33
Día 8-9	2	12	0,16	24,5	9	525	0,04	9	0,94
Día 8-9	3	12		55,2	2	1003	0,10	2	1,79
Día 15	1	12	0,14	46,5	2	—	0,08	2	—
Día 15	2	12	0,16	20,5	2	—	0,04	2	—
Día 15	3	12		61,6	2	—	0,11	2	—

Tabla 14

Grupo	ID de Paciente	Dosis	Dosis	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)
		mg	mg/kg	ng/ml	h	(ng/ml)*h	μM	h	μM*h
Día 1-2	1	18	—	14,5	1	269	0,03	1	0,48
Día 1-2	2	18	—	14,2	6	241	0,03	6	0,43
Día 1-2	3	18	—	17,9	2	279	0,03	2	0,50
Día 1-2	4	18	—	16,3	9	329	0,03	9	0,59
Día 1-2	5	18	—	38,9	2	583	0,07	2	1,04
Día 1-2	6	18	—	24,4	2	404	0,04	2	0,72
Día 1-2	7	18	—	17,1	9	314	0,03	9	0,56
Día 1-2	8	18	—	25,2	6	437	0,04	6	0,78
Día 8-9	2	18	—	—	—	—	—	—	—
Día 8-9	3	18	—	40,4	9	906	0,07	9	1,62
Día 8-9	4	18	—	58,2	4	1058	0,10	4	1,89
Día 8-9	5	18	—	131,8	1	2445	0,24	1	4,36
Día 8-9	6	18	—	71,2	6	1496	0,13	6	2,67
Día 8-9	7	18	—	41,2	2	823	0,07	2	1,47
Día 8-9	8	18	—	92,3	4	1581	0,16	4	2,82
Día 15	1	18	—	(2,6)	2	—	(0,00)	2	—

Grupo	ID de Paciente	Dosis	Dosis	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)
		mg	mg/kg	ng/ml	h	(ng/ml)*h	μM	h	μM*h
Día 15	2	18	—	(2,2)	2	—	(0,00)	2	—
Día 15	3	18	—	18,0	2	—	0,03	2	—
Día 15	4	18	—	39,5	2	—	0,07	2	—
Día 15	5	18	—	98,0	2	—	0,17	2	—

Tabla 15

Grupo	ID de Paciente	Dosis	Dosis	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)	C _{max}	T _{max}	AUC (0-24)
		mg	mg/kg	ng/ml	h	(ng/ml)*h	μM	h	μM*h
Día 1-2	1	27	—	53,8	2	953	0,10	2	1,70
Día 1-2	2	27	—	37,3	6	757	0,07	6	1,35
Día 8-9	1	27	—	197,0	2	1386	0,35	2	2,47
Día 8-9	2	27	—	222,0	1	3419	0,40	1	6,10

Ejemplo 6: Preparación de cápsulas de 75 mg del compuesto de Fórmula I

Las cápsulas de 75 mg se componen de 75 mg de una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula I, en suspensión en una matriz de cera de polioxilglicéridos de lauroilo (GELUCIRE® 44/14, Gattefosse). Para producir aproximadamente 4.000 cápsulas de 75 mg, se agitó una mezcla de una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula I (300 g) y GELUCIRE® 44/14 (1,900 g) en un recipiente con camisa de tamaño adecuado a aproximadamente 70° C hasta que se fundió. La mezcla fundida se cargó lentamente en el vórtice de un recipiente y se mezcló hasta que se obtuvo una suspensión homogénea. La suspensión se mantuvo a una temperatura de mezcla de 70° C y se desgasificó al vacío. La suspensión se dejó enfriar con un mezclado suave para evitar la incorporación de aire, a una temperatura de 50° C. La suspensión se cargó entonces en una tolva calentada unida a una máquina de encapsulación CAPSUGEL® CSF1200 o similar. Cada cápsula se llenó con la suspensión hasta un peso medio de 550 mg. Las cápsulas acabadas se dejaron enfriar antes de su envasado en recipientes apropiados.

Ejemplo 7: Preparación del polvo del compuesto de Fórmula I en una botella de 350 mg

El polvo en botella de 350 mg está compuesto de 350 mg de una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula I y no hay excipientes adicionales. Para producir 2.000 botellas, se pesó una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula I (350 mg) con una balanza calibrada en una botella de 100 ml. Cada botella se selló con un tapón de goma y un sello de tapa.

El polvo en botella de 350 se reconstituyó antes del uso con una solución de hidroxipropil-β-ciclodextrina al 5% a una concentración de 5 mg/ml de una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula I. El compuesto de Fórmula I reconstituido se dosificó como una solución oral.

Ejemplo 8: Preparación de polvo liofilizado del compuesto de Fórmula I en una botella de 75 mg

El polvo liofilizado en botella de 75 mg se compone de 75 mg de una sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula I y 75 mg de hidroxipropil-β-ciclodextrina. Para producir 4.000 botellas, se preparó una solución de hidroxipropil-β-ciclodextrina (6 l) por disolución de hidroxipropil-β-ciclodextrina (3 kg) en un recipiente adecuado. Se añadió la sal de diclorhidrato del compuesto de Fórmula I (300 g) a la solución con agitación continua, y se mezcló hasta que se disolvió, aplicando calor si fuese necesario. La solución se filtró antes del llenado. Cada botella de 30 ml se llenó con 15 ml de la solución. Después del llenado, la solución en cada botella se congeló rápidamente (flash) y se liofilizó. A continuación la botella se selló herméticamente.

Antes de la dosificación, el polvo liofilizado en la botella de 75 se reconstituyó mediante la adición de 15 ml de agua a la botella y girando suavemente la botella durante un minuto hasta que se disolvió el polvo. El compuesto de Fórmula I reconstituido se dosificó como una solución oral.

Ejemplo 9: Formulaciones adicionales

Las formulaciones adicionales que se prepararon se resumen en la Tabla 16, junto con los métodos de su preparación. Ciertas formulaciones de la Tabla 16 se estudiaron in vivo.

Tabla 16

Formulación	Preparación
3 mg/ml del compuesto de Fórmula 1 en una solución de HPBCD al 22%	a. Preparar una solución de HPBCD al 22% b. Disolver 3 mg del compuesto de Fórmula I en 1 ml de solución de HPBCD
1, 3, 10 mg/ml del compuesto de Fórmula 1 en una solución de HPBCD al 22%	a. Preparar una solución de HPBCD al 22% b. Disolver 1, 3 o 10 mg del compuesto de Fórmula I en 1 ml de solución de HPBCD
El compuesto de Fórmula 1 en PEG400 y agua (3:1)	a. Añadir PEG400 al compuesto de Fórmula 1 (75% del volumen total requerido para 1 mg/ml) y usar un vortex o sonicar hasta que se disuelva. b. Añadir agua lentamente con agitación (25% del volumen total requerido para 1 mg/ml) y usar un vortex o sonicar para mezclarlo bien
3 mg/ml del compuesto de Fórmula 1 en una solución de HPBCD al 5%	a. Preparar una solución de HPBCD al 5% b. Disolver 30 mg del compuesto de Fórmula I en 10 ml de solución de HPBCD
Compuesto de Fórmula 1 (75 mg) Manitol (282 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg)	a. Se pesan los ingredientes individuales b. Se mezclan y se llenan las cápsulas.
Compuesto de Fórmula 1 (25 mg) Manitol (332 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg)	a. Se pesan los ingredientes individuales b. Se mezclan y se llenan las cápsulas.
Compuesto de Fórmula 1 (75 mg) Manitol (206 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg) Ácido cítrico (76 mg)	a. Se pesan los ingredientes individuales b. Se mezclan y se llenan las cápsulas.
Compuesto de Fórmula 1 (25 mg) Manitol (309 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg) Ácido cítrico (25 mg)	a. Se pesan los ingredientes individuales b. Se mezclan y se llenan las cápsulas.
5 mg/ml del compuesto de Fórmula 1 en una solución de HPBCD al 5%	a. Preparar una solución de HPBCD al 5% b. Disolver 5 mg del compuesto de Fórmula I en 1 ml de solución de HPBCD.
Granulación de fundido caliente PEG6000 (31%) Manitol (43,3%) EXPLOTAB® (12%) Compuesto de Fórmula 1 (50 mg)	1. Fundir PEG, manitol, y compuesto de Fórmula 1 2. Secar, cribar y después mezclar con el resto del manitol y EXPLOTAB®.
Granulación de fundido caliente PEG6000 (18,8%) Manitol (61,2%) EXPLOTAB® (12%) Compuesto de Fórmula 1 (30 mg)	1. Fundir PEG, manitol, y compuesto de Fórmula 1 2. Secar, cribar y después mezclar con el resto del manitol y EXPLOTAB®.
Granulación húmeda Compuesto de Fórmula 1 (75 mg) Manitol (226 mg) PVP (14 mg) EXPLOTAB® (35 mg)	1. Granular la solución de PVP, EXPLOTAB®, manitol y el compuesto de Fórmula 1. 2. Secar, cribar y después mezclar con el resto del EXPLOTAB® y manitol.

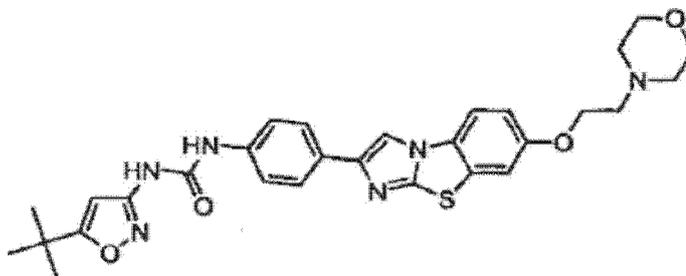
Formulación	Preparación
Granulación húmeda Compuesto de Fórmula 1 (25 mg) Manitol (276 mg) PVP (14 mg) EXPLOTAB® (35 mg)	1. Granular la solución de PVP, EXPLOTAB®, manitol y el compuesto de Fórmula 1. 2. Secar, cribar y después mezclar con el resto del EXPLOTAB® y manitol.
Compuesto de Fórmula 1 micronizado Compuesto de Fórmula 1 (75 mg) Manitol (282 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg)	1. Preparar el Compuesto de Fórmula 1 usando un molino de chorro. 2. Pesar los ingredientes individuales, mezclar y llenar la cápsula.
Compuesto de Fórmula 1 micronizado Compuesto de Fórmula 1 (25 mg) Manitol (332 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg)	1. Preparar el Compuesto de Fórmula 1 micronizado usando un molino de chorro. 2. Pesar los ingredientes individuales, mezclar y llenar la cápsula.
Relleno líquido Compuesto de Fórmula 1 (50 mg) GELUCIRE® 44/14 (470 mg)	1. Calentar GELUCIRE® hasta estado líquido. 2. Dispersar el compuesto de Fórmula 1 en GELUCIRE®. 3. Mientras esté caliente, dispensar la suspensión en cápsulas.
3 mg/ml del compuesto de Fórmula 1 en una solución de HPBCD al 5%	a. Preparar una solución de HPBCD al 5% b. Disolver 30 mg del compuesto de Fórmula 1 en 10 ml de la solución
18 mg/ml del compuesto de Fórmula 1 en GELUCIRE®	1. Calentar GELUCIRE® hasta estado líquido. 2. Dispersar el compuesto de Fórmula 1 en GELUCIRE®. 3. Mientras está caliente, dispensar la suspensión en cápsulas.
75% de GELUCIRE® 44/14 25% de PEG6000	1. Calentar GELUCIRE® y PEG6000 por separado hasta estado líquido. 2. Combinar ambos y después dispensar el compuesto de Fórmula 1 en la mezcla. 3. Mientras esté caliente, dispensar la suspensión en cápsulas.
Compuesto de Fórmula 1 (70 mg) Manitol (275,5 mg) EXPLOTAB® (22,8 mg) PLURONIC® F68 (11,4 mg)	1. Mezclar el compuesto de Fórmula 1 con los componentes en polvo por dilución geométrica. 2. Dispensar el polvo mezclado en cápsulas
Compuesto de Fórmula 1 (164 mg/ml) en GELUCIRE®: Compuesto de Fórmula 1 (100 mg) GELUCIRE® 44/14 (0,5 ml)	1. Calentar GELUCIRE® hasta estado líquido. 2. Dispersar el compuesto de Fórmula 1 en GELUCIRE®. 3. Mientras esté caliente, dispensar la suspensión en cápsulas.
Fundido caliente de GELUCIRE® Compuesto de Fórmula 1 (60 mg) GELUCIRE® 44/14 (37,5 mg) PEG6000 (112,5 mg) Dióxido de silicón (10 mg) Manitol (117,5 mg) EXPLOTAB® (37,5 mg)	1. Mezclar GELUCIRE® con líquido y compuesto de Fórmula 1 para formar una suspensión. 2. Fundir PEG6000 y manitol juntos y después mezclarlos con la suspensión. 3. Secar, cribar y mezclar con el resto del manitol y EXPLOTAB®

ES 2 436 266 T3

Formulación	Preparación
<p>Compuesto de Fórmula 1 (150 mg/ml) en GELUCIRE®: Compuesto de Fórmula 1 (63 mg) GELUCIRE® 44/14 (0,5 ml)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Calentar GELUCIRE® hasta estado líquido. 2. Dispersar el compuesto de Fórmula 1 en GELUCIRE®. 3. Mientras esté caliente, dispensar la suspensión en cápsulas.
<p>Compuesto de Fórmula 1 (125 mg/ml) en GELUCIRE®: Compuesto de Fórmula 1 (55 mg) GELUCIRE® 44/14 (0,5 ml)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Calentar GELUCIRE® hasta estado líquido. 2. Dispersar el compuesto de Fórmula 1 en GELUCIRE®. 3. Mientras esté caliente, dispensar la suspensión en cápsulas.
<p>Compuesto de Fórmula 1 (70 mg) HPBCD (140 mg) Manitol (119 mg) EXPLOTAB® (21 mg)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mezclar el compuesto de Fórmula 1 y HPBCD 2. Liofilizar
<p>Material liofilizado (110 mg) Compuesto de Fórmula 1 (10 mg) HPBCD (100 mg) Material reconstituido hasta 5 mg/ml con agua</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preparar una solución de HPBCD al 5%. 2. Disolver 5 mg del compuesto de Fórmula I en 1 ml de solución de HPBCD al 5%. 3. Congelar la solución y liofilizar durante la noche.
<p>Material liofilizado (60 mg) Compuesto de Fórmula 1 (10 mg) HPBCD (50 mg) Material reconstituido hasta 5 mg/ml con agua</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preparar una solución de HPBCD al 5%. 2. Disolver 10 mg del compuesto de Fórmula I en 1 ml de solución de HPBCD al 5%. 3. Congelar la solución y liofilizar durante la noche.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en un método para tratar la leucemia mieloide aguda en un ser humano,

en donde el método comprende administrar el compuesto en una cantidad de aproximadamente 18, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 27, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 90, aproximadamente 135, aproximadamente 200, aproximadamente 300, o aproximadamente 450 mg por día, en donde la leucemia mieloide aguda es reincidente o refractaria o es resistente a los fármacos.

10 2. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto se prepara para ser administrado de forma intermitente; o

en donde el compuesto se prepara para ser administrado de forma continua.

3. El compuesto para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es una sal de diclorhidrato.

15 4. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto se prepara para ser administrado además con un segundo agente terapéutico; un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste en adriamicina, busulfán, citarabina, ciclofosfamida, dexametasona, fludarabina, fluorouracilo, hidroxiaurea, interferones, oblimersen, derivados del platino, taxol, topotecan, y vincristina; o un inhibidor de la quinasa FLT3 seleccionado del grupo que consiste en PKC 412, MLN 578, CEP-701, CT 53518, CT-53608, CT-52923, D-64406, D-65476, AGL-2033, AG1295, AG1296, KN-1022, PKC-412, SU5416, SU5614, SU11248, L-00021649, y CHIR-258.

20 5. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto se prepara para ser administrado a seres humanos que han sufrido un paso de diagnóstico para determinar la presencia de un mutante de FLT3 constitutivamente activante.

25 6. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto se prepara para ser administrado por vía oral, parenteral o intravenosa.

7. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto se prepara para ser administrado una vez al día durante una semana, dos semanas, o tres semanas.

30 8. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto se prepara para ser administrado una vez al día durante catorce días.

9. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto se prepara para ser administrado en un régimen de dosificación, en donde la administración es seguida por un periodo de descanso, durante el que no se administra el compuesto, opcionalmente en donde el periodo de descanso es uno, dos, tres,

cuatro, cinco, seis, o siete días, o dos, tres, o cuatro semanas.

35 10. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto se prepara para ser administrado a un ser humano que no ha sido tratado con terapia anticancerígena para una enfermedad proliferativa antes de la administración del compuesto.

40 11. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto se prepara para ser administrado a un ser humano que ha sido tratado con terapia anticancerígena para una enfermedad proliferativa antes de la administración del compuesto.

12. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde la leucemia mieloide aguda es atribuible a una mutación de duplicación interna en tándem (ITD) de FLT3.

FIG. 1

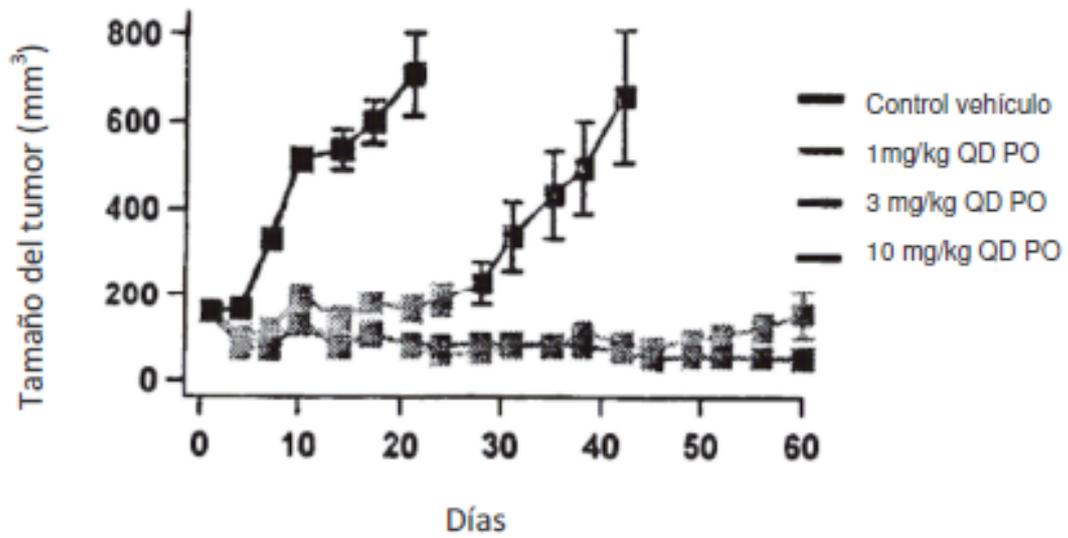


FIG.2

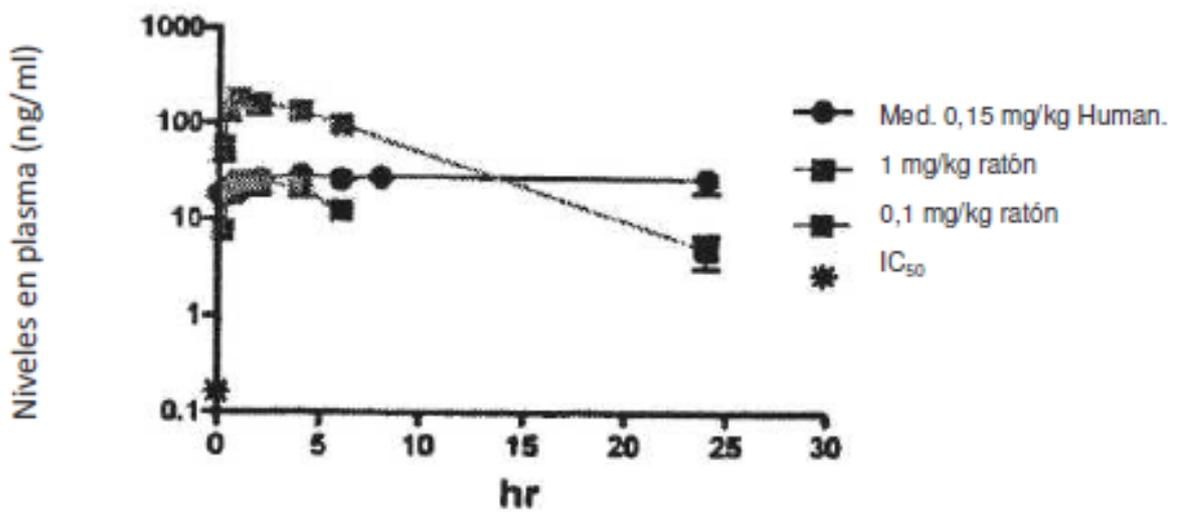


FIG. 3

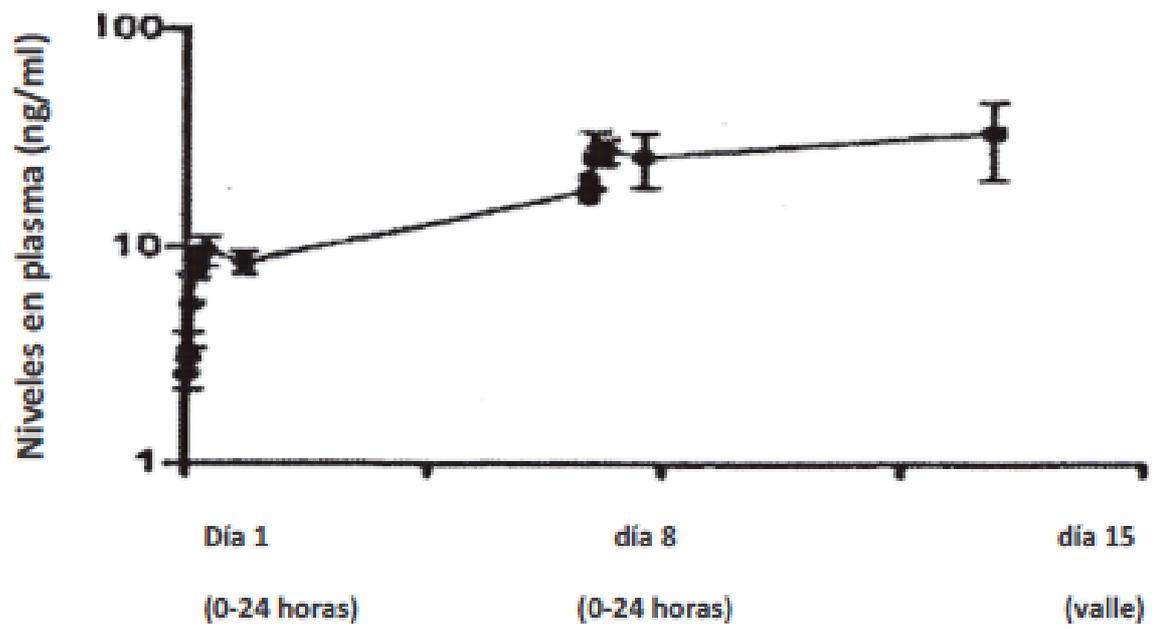


FIG. 4A

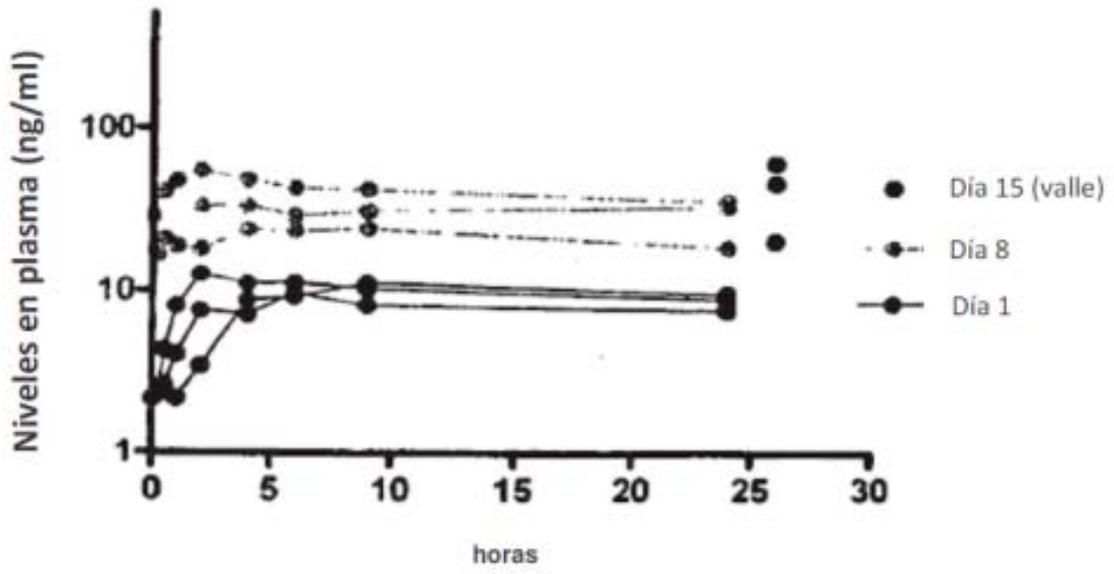


FIG. 4B

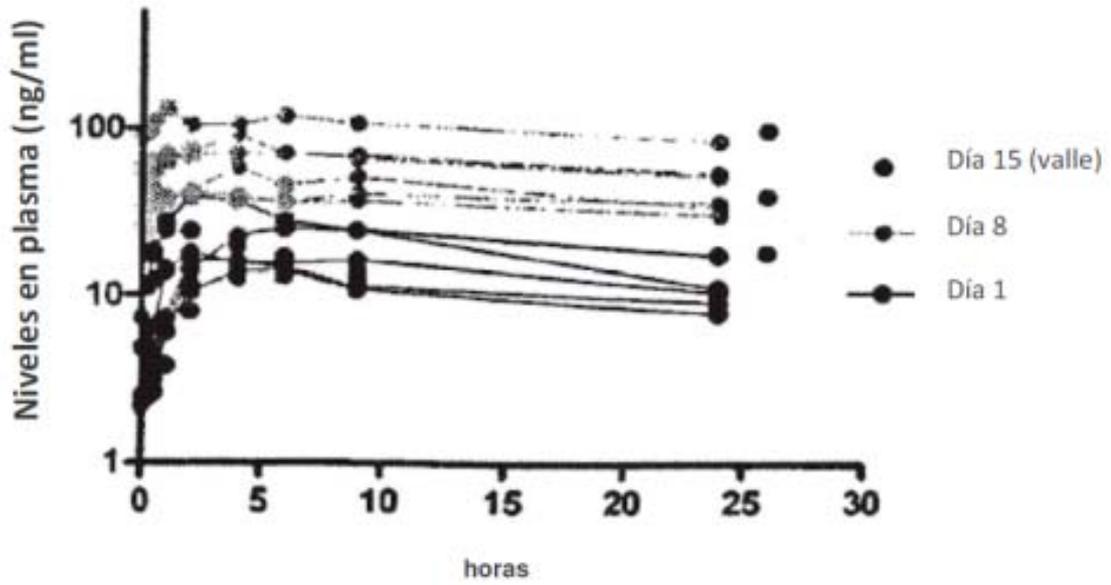


FIG. 5A

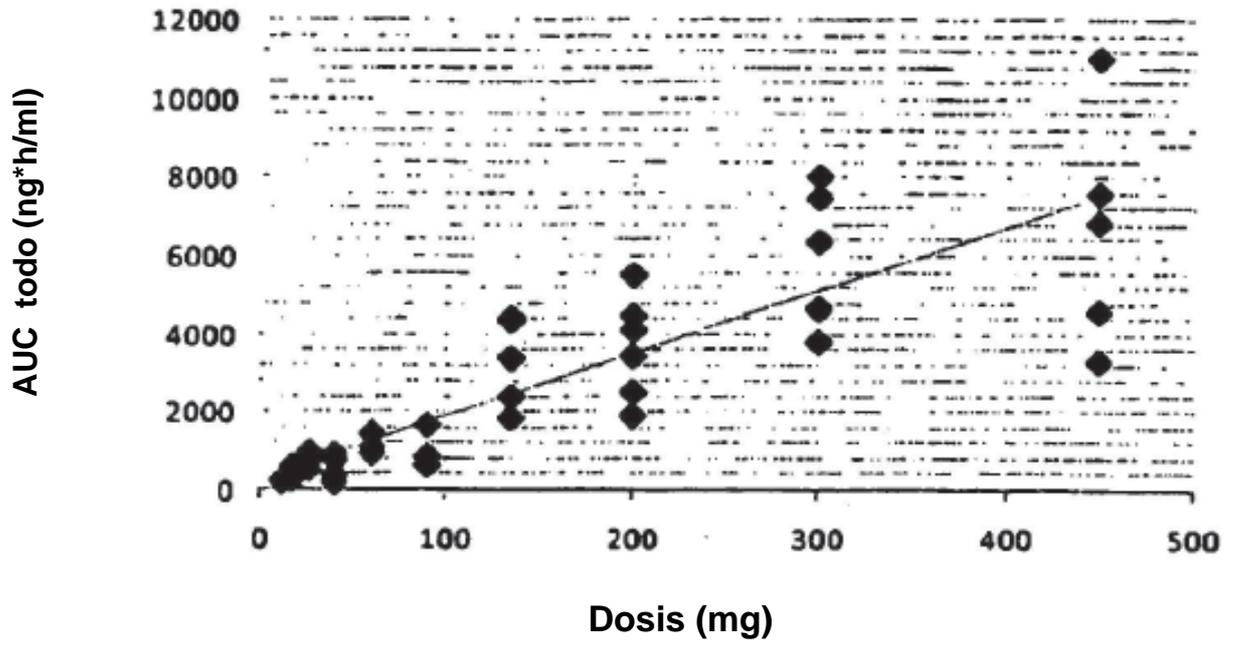


FIG. 5B

