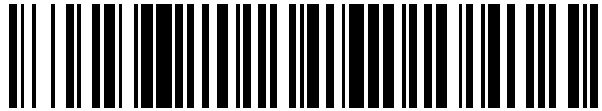


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 159**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2006 E 06824793 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 1919564**

54 Título: **Compuestos y métodos para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

29.07.2005 US 704163 P

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

11.03.2015

73 Titular/es:

**SOLASIA PHARMA K.K. (100.0%)
3F, Shiodome Building, 1-2-20, Kaigan
Minato-ku, Tokyo 105-0022, JP**

72 Inventor/es:

**GUTSCH, PAUL y
RENZELMANN, BRIAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 531 159 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

Compuestos y métodos para el tratamiento del cáncer

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere de forma general al campo de los tratamientos contra el cáncer. Más particularmente, proporciona compuestos orgánicos de arsénico, composiciones farmacéuticas y dichos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de cánceres tales como leucemia y tumores sólidos.

10

Antecedentes de la invención

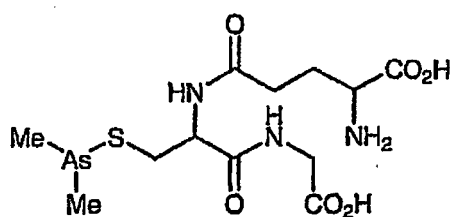
A pesar del progreso en el tratamiento de la leucemia, la mayoría de pacientes adultos con leucemia siguen muriendo debido a la evolución de la enfermedad. El trióxido de arsénico, un compuesto inorgánico, ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) recidiva o resistente al tratamiento y está siendo evaluado como tratamiento para otros tipos de leucemia. Los datos preliminares procedentes de China y la experiencia reciente en los Estados Unidos, sin embargo, sugieren un papel del trióxido de arsénico también en otros cánceres hematológicos. En consecuencia, la actividad del trióxido de arsénico como agente contra la leucemia está siendo investigada en la actualidad en muchos tipos de leucemia. Aunque los resultados parecen favorables en lo que respecta a la tasa de respuesta de algunos de los tipos de leucemia que se están investigando, la toxicidad sistémica del trióxido de arsénico es un problema (Soignet et al., 1999; Wierniket al., 1999; Geissler et al., 1999; Rousselot et al., 1999).

El único compuesto orgánico de arsénico (AO) fabricado para uso humano, melarsoprol, se ha evaluado para determinar su actividad antileucémica (documentos WO9924029, EP1002537). Lamentablemente, este compuesto es demasiado tóxico para pacientes con leucemia a las concentraciones utilizadas para el tratamiento de la tripanosomiasis. Por tanto, existe necesidad de identificar derivados de arsénico que se pueden utilizar para el tratamiento de neoplasias hematológicas y del cáncer en general, que tengan una actividad similar o mayor y una toxicidad inferior a la del trióxido de arsénico.

Además, el compuesto orgánico de arsénico de fórmula (I) tal como se describe más adelante, por ejemplo, se describe en el documento WO 2003/057012. Sin embargo, el procedimiento utilizado para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el documento WO 2003/057012 es bastante diferente del utilizado para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención. Además, la fórmula (I) tal como se prepara en el documento WO 2003/057012 tiene un punto de fusión solamente de 115-118 °C. Por consiguiente, la estructura del compuesto de fórmula (I) que se describe en el documento WO 2003/057012 es bastante diferente de la estructura cristalina del compuesto de la presente invención.

40 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona compuestos orgánicos de arsénico con propiedades anticancerosas. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen una estructura de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



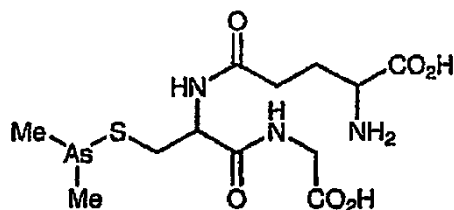
45 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el punto de fusión del compuesto en su forma cristalina está en el intervalo de 180-200 °C y en la que la cantidad de clorhidrato de piridina residual es inferior al 5 % en peso.

50 Otros objetos, características, y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

55 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona numerosos compuestos de arsénico.

En determinadas realizaciones, los compuestos de arsénico de la presente invención tienen una estructura de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

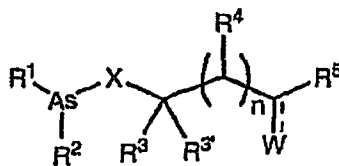


(I)

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el punto de fusión del compuesto en su forma cristalina es mayor de 180 °C. En determinadas realizaciones, el punto de fusión del compuesto en su forma cristalina está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 185 - 195 °C. En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) está prácticamente exento de clorhidrato de piridina.

10 Cuando está presente un centro quiral, todas las formas isoméricas están comprendidas en el alcance de la invención. Teniendo en cuenta la estereoquímica, se siguen las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para determinar la estereoquímica absoluta. Estas reglas se describen, por ejemplo, en Organic Chemistry, Fox y Whitesell; Jones and Bartlett Publishers, Boston, MA (1994); Sección 5-6, pág. 177-178.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para la síntesis de un compuesto de fórmula (II)



(II)

20 en la que

X es S o Se, preferentemente S;

W es O, S, o (R)(R), donde cada caso de R es independientemente H o un alquilo C₁₋₂, preferentemente O o (R)(R);

25 n es 0 o 1, preferentemente 1;

R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₁₀, preferentemente R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de metilo, etilo, propilo, e isopropilo;

R³ es -H o alquilo C₀₋₆-COOR⁶;

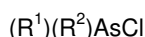
30 R³ es H, amino, ciano, halógeno, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, carboxilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₁₋₁₀, o alquinilo C₁₋₁₀, preferentemente H;

R⁴ es -OH, -H, -CH, -OC(O)aralquilo C₁₋₁₀, -OC(O)alquilo C₁₋₁₀, -OC(O)arilo, o una glutamina;

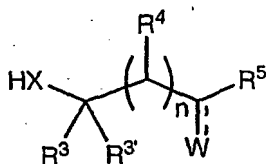
R⁵ es -OH, ciano, alcoxi C₁₋₁₀, amino, O-aralquilo, -OC(O)aralquilo C₁₋₁₀, -OC(O)alquilo C₁₋₁₀, -OC(O)arilo, o un sustituyente glicina; y

R⁶ es H o alquilo C₁₋₁₀, preferentemente H,

35 en la que un compuesto que tiene la estructura de la fórmula



40 se hace reaccionar con un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (III)



(III)

en la que

R^3 es -H o alquilo C_{1-10} -COOR;

R^3 es H, amino, ciano, halógeno, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, carboxilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} , o alquinilo C_{1-10} , preferentemente H;

R^4 es -OH, -H, -CH, -OC(O)aralquilo C_{1-10} , -OC(O)alquilo C_{1-10} , -OC(O)arilo, o un sustituyente glutamina;

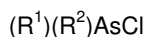
R^5 es -OH, ciano, alcoxi C_{1-10} , amino, O-aralquilo, -OC(O)aralquilo C_{1-10} , -OC(O)alquilo C_{1-10} , -OC(O)arilo, o un sustituyente glicina; y

R^6 es H o alquilo C_{1-10} , preferentemente H;

en un disolvente acuoso o alcohólico para proporcionar un compuesto de fórmula (I).

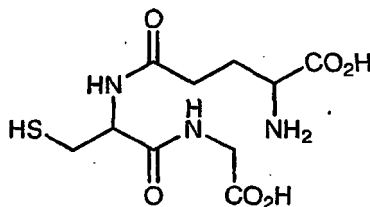
Un ejemplo de este tipo de transformación se muestra en el Ejemplo 2.

En algunas realizaciones preferidas, un compuesto de fórmula



en la que R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_{1-10} , preferentemente R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de metilo, etilo, propilo, e isopropilo;

se hace reaccionar con un compuesto que tiene la estructura de la fórmula



en un sistema disolvente acuoso o alcohólico para proporcionar un compuesto de fórmula (I). En determinadas de estas realizaciones preferidas, el sistema disolvente comprende agua y etanol. En determinadas realizaciones, la relación entre agua y etanol (v/v) está comprendida entre aproximadamente 4:1 y 1:4, preferentemente entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2. En determinadas de estas realizaciones preferidas, la relación entre agua y etanol (v/v) es de aproximadamente 1:1. Preferentemente, los compuestos se hacen reaccionar en presencia de piridina.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para purificar un compuesto de fórmula (II) premezclado con clorhidrato de piridina, que comprende

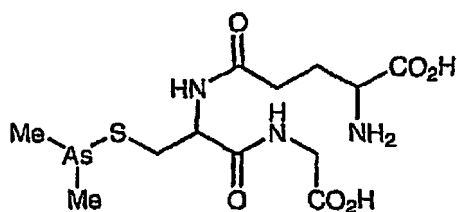
- (a). combinar el compuesto de fórmula (II) con suficiente etanol para formar una suspensión,
- (b). agitar la suspensión durante un periodo de tiempo, y
- (c). filtrar la suspensión.

En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula (II) premezclado con clorhidrato de piridina se suspende en etanol, 200 pf., preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno.

En determinadas realizaciones, la suspensión se agita de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones preferidas, la suspensión se agita de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 horas, de forma más preferente de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 horas.

En determinadas realizaciones, la filtración comprende adicionalmente el lavado. En determinadas realizaciones, el lavado se realiza con etanol. En determinadas de estas realizaciones preferidas, el lavado se realiza con etanol y otro disolvente orgánico polar, preferentemente acetona.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) es



Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para la síntesis de un compuesto de fórmula

5 (CH)₂AsCl

de una manera similar a la mostrada en el Ejemplo 1, en la que un compuesto que tiene la estructura de la fórmula

10 (CH₃)₂As(O)OH

se disuelve en una solución ácido de agua/ácido clorhídrico y se añade lentamente ácido hipofosforoso a la solución.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un diluyente o un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica es una solución acuosa que tiene un pH mayor de aproximadamente 4 o incluso mayor de aproximadamente 5, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 o incluso de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, o incluso de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.

20 En determinadas realizaciones, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el contenido de humedad es inferior a aproximadamente 10 %, menos de aproximadamente 7 %, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 3 %, o incluso menos de aproximadamente 2 %. En determinadas de estas realizaciones, la composición farmacéutica es un liofilizado.

En determinadas de estas realizaciones, el liofilizado se prepara mediante liofilización de una solución acuosa que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, la liofilización se lleva a cabo en menos de aproximadamente 72 horas, menos de aproximadamente 60 horas, menos de aproximadamente 48 horas, o incluso menos de aproximadamente 36 horas.

En determinadas realizaciones, la liofilización se lleva a cabo por disminución de la temperatura de aproximadamente -30, aproximadamente -35, aproximadamente -40, aproximadamente -45, o aproximadamente -50 °C. En determinadas de estas realizaciones, la temperatura disminuyó a una velocidad de aproximadamente 1,0, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,3, o aproximadamente 0,1 °C/min. En determinadas de estas realizaciones, la composición se mantiene a continuación a una determinada temperatura tal como se describe en el presente documento durante aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, o aproximadamente 400 minutos.

40 En determinadas realizaciones, la composición se somete a continuación a un vacío de forma que la presión es de aproximadamente 200, aproximadamente 100, aproximadamente 75, aproximadamente 50, o aproximadamente 25 Torr (26,7, 13,33, 10, 6,7, 3,33 kPa). En determinadas de estas realizaciones, la temperatura se aumenta a aproximadamente -10, aproximadamente -5, aproximadamente 0, aproximadamente 5 o aproximadamente 10 °C. En determinadas de estas realizaciones, la temperatura aumentó a una velocidad de aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,1, o aproximadamente 0,05 °C/min. En determinadas de estas realizaciones, la composición se mantiene a una determinada temperatura y presión tal como se describe en el presente documento durante aproximadamente 500, aproximadamente 700, aproximadamente 800, aproximadamente 1000, aproximadamente 1200, o aproximadamente 1400 minutos.

50 En determinadas realizaciones, a continuación, la composición se somete a un vacío de tal forma que la presión bien aumenta o disminuye en relación a la presión de vacío anteriormente mencionado y la presión es de aproximadamente 200, aproximadamente 100, aproximadamente 75, aproximadamente 50, o aproximadamente 25 Torr (26,7, 13,33, 10, 6,7, 3,33 kPa). En determinadas de estas realizaciones, la temperatura aumenta a aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30 o aproximadamente 35 °C. En determinadas de estas realizaciones, la temperatura aumentó a una velocidad de aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,1, o aproximadamente 0,05 °C/min. En determinadas de estas realizaciones, la composición se mantiene a una temperatura y presión dadas durante aproximadamente 600, aproximadamente 700, aproximadamente 720, aproximadamente 740, aproximadamente 760, aproximadamente 780, aproximadamente 800, o aproximadamente 900 minutos.

También se describe en el presente documento un método para inhibir la proliferación celular, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de fórmula (I).

- 5 También se describe en el presente documento un método para el tratamiento del cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente.

10 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

15 En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona entre un tumor sólido, tal como de cerebro, pulmón, hígado, bazo, riñón, ganglios linfáticos, intestino delgado, de páncreas, células sanguíneas, hueso, colon, estómago, de mama, endometrio, de próstata, testículo, ovario, del sistema nervioso central, piel, de cabeza y cuello, esófago, o médula ósea, o un cáncer hematológico, tal como leucemia, leucemia promielocítica aguda, linfoma, mieloma múltiple, mielodisplasia, enfermedad mieloproliferativa, o anemia resistente. En determinadas de estas realizaciones, el cáncer es una leucemia seleccionada entre leucemia aguda y crónica.

20 De esta manera, un método para tratar un paciente con cáncer puede comprender administrar al paciente una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente. La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede ser 0,1-1000 mg/kg, 1 - 500 mg/kg, o 10 -100 mg/kg. En realizaciones particulares, el método puede comprender administrar la composición semanalmente, dos veces a la semana, o incluso diariamente. Se contempla adicionalmente que los métodos de tratamiento pueden implicar múltiples administraciones al día. El método puede comprender administrar el compuesto diariamente tal como mediante inyección. También se pueden utilizar rutas y métodos de administración alternativos a los descritos en la memoria descriptiva, y el modo de administración variará principalmente dependiendo del tipo y ubicación del cáncer. En determinadas realizaciones, el método comprende además administrar uno o más agentes adicionales al paciente. El agente adicional puede ser ácido retinoico todo trans, ácido 9-cis-retinoico, Am-80, o ácido ascórbico. El uso de otros tratamientos contra el cáncer complementarios, como quimioterapia, radioterapia, terapia génica, terapia hormonal, y otros tratamientos contra el cáncer conocidos en la técnica también se contemplan junto con la presente invención.

35 Se contemplan varios métodos de administración, incluyendo la administración regional, sistémica, directa y mediante perfusión. Dichos métodos incluyen la administración mediante inyección, rutas oral, intravenosa, intraarterial, intratumoral, administración a la vasculatura tumoral, intraperitoneal, intratraqueal, intramuscular, endoscópica, intralesional, percutánea, subcutánea, vía tópica, nasal, bucal, mucosal, anogenital, rectal y similares.

Definiciones

40 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en el presente documento para referirse a aquellos ligandos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, según el criterio médico establecido, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

45 El término "prevenir" es bien conocido en la materia, y cuando se utiliza respecto a una dolencia, tal como una recurrencia local (por ejemplo, dolor), una enfermedad como el cáncer, un síndrome complejo tal como insuficiencia cardíaca o cualquier otra dolencia médica, es bien comprendido en la materia, e incluye la administración de una composición que reduce la frecuencia, o retrasa el inicio de, síntomas de una dolencia médica en un sujeto comparado con un sujeto que no recibe la composición. De esta manera, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de crecimientos cancerosos detectables en una población de pacientes que reciben un tratamiento profiláctico comparado con la población no tratada, y/o retrasar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada comparado con una población de control no tratada, por ejemplo, en una cantidad significativa desde el punto de vista estadístico y/o clínico. La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir el número de diagnósticos de la infección en una población tratada comparada con una población de control no tratada, y/o retrasar el inicio de síntomas de la infección en una población tratada comparada con una población de control no tratada. La prevención del dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud, o alternativamente retrasar, las sensaciones de dolor experimentadas por sujetos en una población tratada comparado con una población de control no tratada.

60 La expresión tratamiento "profiláctico o terapéutico" es conocida en la materia e incluye la administración al hospedador de una o más de las composiciones sujeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la dolencia no deseada (por ejemplo, enfermedad u otra patología indeseada del animal hospedador), entonces el tratamiento es profiláctico, (es decir, protege al hospedador contra el desarrollo de la dolencia no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación clínica de la dolencia no deseada, el tratamiento es terapéutico, (es decir, está previsto para disminuir, mejorar, o estabilizar la dolencia no deseada existente o sus efectos secundarios).

El término "prácticamente exento", tal como se usa en el presente documento, se refiere a menos del 5 % en peso, preferentemente menos del 2 % en peso, de forma más preferente menos del 1 % en peso.

5 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto con respecto al método de tratamiento sujeto se refiere a una cantidad del compuesto o compuestos en una preparación que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un mamífero, preferentemente un ser humano) alivia un síntoma, mejora una dolencia, o ralentiza el inicio de patologías de acuerdo con estándares clínicamente aceptables para el trastorno o dolencia a tratar o bien con fines cosméticos, por ejemplo, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" incluye revertir, reducir, o detener los síntomas, signos clínicos, y patología subyacente de una dolencia de forma que se mejore o se estabilice la dolencia de un sujeto.

Tratamiento contra el cáncer

Los compuestos de arsénico de la presente invención se pueden utilizar para tratar varios cánceres, incluyendo todos los tumores sólidos y todos los cánceres hematológicos, incluyendo leucemias, linfoma, mieloma múltiple, mielodisplasia, o trastornos mieloproliferativos. Los AO también se pueden utilizar para tratar cánceres hematológicos que se han vuelto resistentes a otras formas de tratamiento.

La leucemia es una neoplasia maligna de los tejidos formadores de sangre, que se caracteriza por una proliferación anómala de leucocitos y es uno de los cuatro tipos principales de cáncer. Las leucemias se clasifican de acuerdo con el tipo de leucocito principal implicado. Las leucemias agudas son predominantemente poblaciones de células no diferenciadas, y las leucemias crónicas tienen formas celulares más maduras (documento WO9924029).

Las leucemias agudas se dividen en los tipos linfoblástico (LLA) y no linfoblástico (LNLA), y adicionalmente se pueden subdividir por su aspecto morfológico y citoquímica de acuerdo con la clasificación francesa-americana-británica o de acuerdo con su tipo y grado de diferenciación. Específicamente, los linfocitos B y T, así como marcadores/antígenos de las células mieloides también se utilizan en la clasificación. LLA es predominantemente una enfermedad infantil mientras que LNLA, también conocida como leucemia mieloide aguda, es una leucemia aguda más frecuente entre adultos.

Las leucemias crónicas se dividen en los tipos linfocítico (LLC) y mieloide (LMC). La LLC se caracteriza por un aumento en el número de linfocitos maduros en la sangre, médula ósea, y órganos linfoides. La mayoría de pacientes con LLC tienen expansión por clonación de linfocitos con características de linfocitos B. La LLC es una enfermedad de personas ancianas. En la LMC, las células granulocíticas predominan en todas las etapas de la diferenciación en la sangre y en la médula ósea, pero también pueden afectar al hígado, bazo, y resto de órganos. Otras enfermedades hematológicas malignas que se pueden tratar con los AO de la presente invención incluyen, pero sin limitación: mielodisplasia, enfermedades mieloproliferativas, linfomas, y mieloma múltiple.

Composiciones farmacéuticas

La preparación de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto orgánico de arsénico u opcionalmente un principio activo adicional será conocida de los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación, tal como se ilustra en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990. Además, para administración a animales (por ejemplo, seres humanos), se entenderá que las preparaciones deben cumplir estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza tal como requiere la Oficina de Estándares Biológicos (Office of Biological Standards) de la FDA.

Tal como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, geles, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, materiales similares y combinaciones de los mismos, como sabrá un experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en el caso de que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El compuesto orgánico de arsénico se puede combinar con diferentes tipos de vehículos dependiendo de si se va a administrar en forma sólida, líquida o en aerosol, y de si debe ser estéril para vías de administración tales como inyección. La presente invención se puede administrar por vía intravenosa, intradérmica, intraarterial, Intraperitoneal, intralesional, intracraneal, intraarticular, intraprostática, intrapleural, intratraqueal, intranasal, intravitreal, intravaginal, intrarrectal, tópica, intratumoral, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, subconjuntival, intravesicular, mucosal, intrapericardial, intraumbilical, intraocular, oral, tópica, local, inyección, infusión, infusión continua, perfusión

localizada que baña directamente las células diana, mediante un catéter, mediante lavado, en composiciones lípidas (por ejemplo, liposomas), o mediante otros métodos o cualquier combinación de los anteriores tal como es conocido por las personas expertas en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990).

5 La cantidad de dosis actual de una composición de la presente invención administrada a un paciente se puede determinar mediante factores físicos y fisiológicos tales como el peso corporal, la gravedad de la dolencia, el tipo de enfermedad que se está tratando, intervenciones terapéuticas anteriores o concurrentes, idiopatía del paciente y de la vía de administración. El especialista responsable de la administración, en cualquier caso, determinará la concentración de principio o principios activos en una composición y la dosis adecuada para el sujeto individual.

10 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,1 % de un compuesto orgánico de arsénico. En otras realizaciones, el principio activo puede comprender entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 75 % del peso de la unidad, o entre aproximadamente 15 25 % y aproximadamente 60 %, por ejemplo, y cualquier intervalo derivable de los anteriores. En otros ejemplos no limitantes, una dosis también puede comprender de aproximadamente 0,1 mg/kg peso corporal, aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal, 1 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 350 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 750 mg/kg de peso corporal, a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal o más por administración, y cualquier intervalo derivable de los anteriores. En ejemplos no limitantes de un intervalo derivable de los números relacionados en el presente documento, se puede administrar un intervalo de aproximadamente 20 25 de aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. etc., basándose en los números descritos anteriormente.

30 En cualquier caso, la composición puede comprender diferentes antioxidantes para retrasar la oxidación de uno o más componentes. Además, la prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por medio de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, incluyendo, pero sin limitarse a parabenos (por ejemplo, metilparabenos, propilparabenos), clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal o sus combinaciones.

35 El compuesto orgánico de arsénico puede formularse en una composición en forma de base libre, neutra o salina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales formadas con los grupos carboxilo libres derivados de bases inorgánicas tales como por ejemplo, los hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o hierro; o bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina o procaína.

40 En las realizaciones donde la composición está en forma líquida, el vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, pero sin limitación, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, etc.), lípidos (por ejemplo, triglicéridos, aceites vegetales, liposomas) y sus combinaciones. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina; mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario por dispersión en vehículos tales como, por ejemplo poliol líquido o lípidos; mediante el uso de tensioactivos tales como, por ejemplo hidroxipropilcelulosa; o combinaciones de los métodos anteriores. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, tales como, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o sus combinaciones.

45 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los principios activos en la cantidad necesaria del disolvente adecuado con el resto de ingredientes variados indicados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diferentes principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y/o el resto de ingredientes. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado al vacío o criodesecación que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de un medio líquido esterilizado por filtración del mismo. El medio líquido debe estar tamponado de manera adecuada en caso necesario y el diluyente líquido se hará primeramente isotónico antes de la inyección con suficiente suero salino o glucosa. También se contempla la preparación de composiciones fuertemente concentradas para inyección directa, donde el uso de DMSO como disolvente se considera que da como resultado una penetración extremadamente rápida, suministrando 50 55 concentraciones muy altas de los principios activos en un área pequeña.

60 La composición debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. De esta manera, las composiciones preferidas tienen un pH superior de aproximadamente 5, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7. Se apreciará que la contaminación por endotoxinas debe mantenerse como mínimo a un nivel seguro, por ejemplo, menos de 0,5 ng/mg de proteína.

65

En realizaciones particulares, la absorción prolongada de una composición inyectable se puede conseguir mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, tales como, por ejemplo, monoestearato de aluminio, gelatina o sus combinaciones.

5 Terapias combinadas

Es un aspecto de la presente invención que el compuesto orgánico de arsénico se pueda usar junto con otro agente o método de tratamiento, preferentemente otro tratamiento contra el cáncer. El compuesto orgánico de arsénico puede preceder o ser posterior al otro agente de tratamiento en intervalos que comprenden de minutos a semanas.

10 En realizaciones en las que el otro agente y construcción de expresión se aplican por separado a la célula, se debería garantizar de manera general que no transcurra un periodo de tiempo significativo entre el momento de cada administración, de forma tal que el agente y la construcción de expresión seguirían pudiendo ejercer un efecto combinado ventajoso sobre la célula. Por ejemplo, en tales casos, se contempla que uno puede ponerse en contacto con la célula, tejido u organismo en dos, tres; cuatro o más modalidades de una forma esencialmente simultánea (es decir, en un plazo inferior a aproximadamente un minuto) con el compuesto orgánico de arsénico. En otros aspectos, pueden administrarse uno o más agentes en un plazo de aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 25 horas, aproximadamente 26 horas, aproximadamente 27 horas, aproximadamente 28 horas, aproximadamente 29 horas, aproximadamente 30 horas, aproximadamente 31 horas, aproximadamente 32 horas, aproximadamente 33 horas, aproximadamente 34 horas, aproximadamente 35 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 37 horas, aproximadamente 38 horas, aproximadamente 39 horas, aproximadamente 40 horas, aproximadamente 41 horas, aproximadamente 42 horas, aproximadamente 43 horas, aproximadamente 44 horas, aproximadamente 45 horas, aproximadamente 46 horas, aproximadamente 47 horas, a aproximadamente 48 horas o más antes y/o después de administrar el compuesto orgánico de arsénico. En algunas otras realizaciones, un agente se puede administrar en el plazo de aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20, a aproximadamente 21 días o más antes y/o después de administrar el compuesto orgánico de arsénico. Sin embargo, en algunas situaciones, puede ser deseable ampliar el periodo de tiempo para un tratamiento significativo, de manera que transcurran varias semanas (por ejemplo, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7 o aproximadamente 8 semanas o más) entre las respectivas administraciones.

Se pueden emplear varias concentraciones, el compuesto orgánico de arsénico es "A" y el agente secundario, que puede ser cualquier otro agente terapéutico, es "B":

45 A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

50 La administración de las composiciones terapéuticas de la presente invención a un paciente seguirá los protocolos generales para la administración de compuestos quimioterapéuticos, teniendo en cuenta la toxicidad, en caso de haberla. Se espera que los ciclos de tratamiento se repitan según sea necesario. También se contempla que diferentes tratamientos convencionales o terapias contra el cáncer complementarias, tales como la intervención quirúrgica, se pueden aplicar junto con el agente de arsénico descrito. Estas terapias incluyen, pero no se limitan a quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, terapia génica y cirugía. La siguiente sección describe algunas terapias contra el cáncer complementarias:

60 *Quimioterapia*

Los tratamientos contra el cáncer incluyen varias terapias de combinación con tratamiento basados tanto en sustancias químicas como en radiación. Los tratamientos combinados incluyen, por ejemplo, cisplatino (CDDP), carboplatino, procarbazona, mecloretamina, ciclofosfamida, camptotecina, ifosfamida, melfalano, clorambucilo, busulfano, nitrosurea, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, plicomicina, mitomicina, etopósido (VP16), tamoxifeno, raloxifeno, agentes que se unen a los receptores de estrógenos, taxol, gemcitabina, navelbina, inhibidores de la proteína farnesil transferasa, transplatino, 5-fluorouracilo, vincristina, vinblastina y metotrexato, o

cualquier análogo o variante derivada de los anteriores.

Radioterapia

5 Otros factores que ocasionan daños en el ADN y que se han utilizado ampliamente incluyen lo que se conoce de forma normal como rayos γ , rayos X, y/o la administración directa de radioisótopos a las células tumorales. También se contemplan otras formas de factores que ocasionan daños en el ADN, tales como la radiación de microondas y de UV. Es más probable que todos estos factores realicen una amplia gama de daños en el ADN, en los precursores del ADN, sobre la replicación y reparación del ADN, y sobre el ensamblaje y mantenimiento de los cromosomas. Los intervalos de dosis para los rayos X están comprendidos en dosis diarias de 50 a 200 roentgen para periodos de tiempo prolongados (3 a 4 semanas), a dosis únicas de 2000 a 6000 roentgen. Los intervalos de dosis para radioisótopos varían ampliamente, y dependen de la semivida del isótopo, la fortaleza y tipo de la radiación emitida, y la captación mediante las células neoplásicas. Los términos "puesta en contacto" y "exposición", cuando se aplican a una célula, se utilizan en el presente documento para describir el proceso mediante el cual una construcción terapéutica y un agente quimioterapéutico o agente radioterapéutico se suministran a una célula diana o se colocan en yuxtaposición directa con la célula diana. Para conseguir la destrucción o la estasia celular, ambos agentes se suministran a una célula en una cantidad combinada eficaz para destruir la célula o evitar que se divida.

Inmunoterapia

20 Los compuestos inmunoterapéuticos, en general, se basan en el uso de células efectoras inmunes y moléculas para dirigirse y destruir células cancerosas. El efector inmune puede ser, por ejemplo, un anticuerpo específico de algún marcador situado en la superficie de una célula tumoral. El anticuerpo en solitario puede servir como efector de tratamiento o puede reclutar otras células para efectuar realmente la destrucción de la célula. El anticuerpo también puede estar conjugado a un fármaco o toxina (compuesto quimioterapéutico, radionucleótido, cadena de ricina A, toxina del cólera, toxina de la tosferina, etc.) y servir simplemente como agente de direccionamiento. Como alternativa, el efector puede ser un linfocito que lleva una molécula de la superficie que interactúa, de forma tanto directa como indirecta, con una célula diana tumoral. Varias células efectoras incluyen linfocitos T citotóxicos y células destructoras naturales (NK).

30 La inmunoterapia, por tanto, podría utilizarse como parte de un tratamiento combinado, junto con el tratamiento génico. La solución general del tratamiento combinado se describe a continuación. En general, la célula tumoral debe soportar algún marcador que sea adecuado para el direccionamiento, es decir, que no esté presente en la mayoría de las otras células. Existen muchos marcadores tumorales y cualquiera de estos puede ser adecuado para el direccionamiento en el contexto de la presente invención. Los marcadores tumorales habituales incluyen el antígeno carcinoembrionario, antígeno específico de la próstata, antígeno asociado al tumor urinario, antígeno fetal, tirosinasa (p97), gp68, TAG-72, HMFG, antígeno de sialil-Lewis, MucA, MucB, PLAP, receptor de estrógenos, receptor de laminina, *erb B* y p155.

Terapia génica

40 En otra realización adicional, el tratamiento secundario es un tratamiento génico secundario en el que se administra un polinucleótido terapéutico antes de, después de, o al mismo tiempo que un primer agente terapéutico. La administración del agente terapéutico junto con un vector que codifica un producto génico tendrá un efecto combinado antihiperproliferativo sobre los tejidos diana.

Cirugía

50 Aproximadamente el 60 % de las personas con cáncer se someterán a algún tipo de cirugía, que incluye cirugía preventiva, de diagnóstico o estadificación, curativa y paliativa. La cirugía curativa es un tratamiento contra el cáncer que se puede utilizar junto con otros tratamientos, tales como el tratamiento con el compuesto o la composición de la presente invención, quimioterapia, radioterapia, tratamiento hormonal, terapia génica, inmunoterapia y/o terapias alternativas. La cirugía curativa incluye la resección, en la que todo o parte del tejido canceroso se retira físicamente, se extirpa, y/o se destruye. La resección tumoral se refiere a la eliminación física de al menos parte de un tumor. Además de la resección del tumor, el tratamiento mediante cirugía incluye la cirugía con láser, criocirugía, electrocirugía, y cirugía controlada de forma microscópica (cirugía de Mohs). Se contempla adicionalmente que la presente invención se pueda utilizar junto con la retirada de cánceres superficiales, lesiones precancerosas, o cantidades incidentales de tejido normal.

Ejemplos

60 Los siguientes ejemplos se han incluido para demostrar realizaciones preferidas de la presente invención. Las personas expertas en la materia deberán apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos siguientes representan técnicas y composiciones descubiertas por los inventores que funcionan bien en la práctica de la invención, y, por tanto, se puede considerar que constituyen los modos preferidos para su práctica. Sin embargo, la persona normalmente experta en la técnica deberá, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden realizar

muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1

5

Preparación de dimetilcloroarsina

Un matraz de fondo redondo y 3 bocas, de 3 l, equipado con un montaje para agitación mecánica, un embudo de adición, termómetro, entrada de nitrógeno y tubo de secado se introdujo en un baño. El matraz se cargó con ácido cacodílico (250 g) y HCl concentrado (825 ml) y se agitó hasta disolución. Una vez que el ácido cacodílico se hubo disuelto completamente, la solución se calentó a 40 °C. A la solución en agitación, se añadió gota a gota ácido hipofosforoso (H₃PO₂) (solución al 50 %, 250 g), manteniendo la temperatura de reacción entre 40-50 °C. Después de añadir aproximadamente 50 ml de H₃PO₂, la solución se volvió turbia y la temperatura de reacción aumentó rápidamente, momento en que se utilizó el baño de enfriamiento externo para mantener la temperatura de reacción entre 40-50 °C. Continuó la adición de H₃PO₂, manteniendo la temperatura de reacción en el intervalo deseado. Tras finalizar la adición de H₃PO₂, la reacción se mantuvo entre 40-45 °C durante 15 minutos con agitación. El baño externo se retiró, y la agitación continuó. La reacción se dejó agitar y se enfrió a < 30 °C. Una vez que la temperatura de la mezcla de reacción hubo descendido a 30 °C o menos, se añadió cloruro de metileno (300 ml) y la mezcla resultante se agitó para extraer el producto en el cloruro de metileno.

Se interrumpió la agitación y se dejó que las capas se separaran durante 1/2 hora. Las capas se separaron, y la capa de cloruro de metileno se secó con sulfato de sodio anhidro con agitación durante un mínimo de 1 hora. La mezcla se dejó sedimentar bajo atmósfera de nitrógeno durante un máximo de 72 horas. La mezcla orgánica se filtró para eliminar el sulfato de sodio y el cloruro de metileno se eliminó mediante destilación atmosférica. El producto bruto residual se destiló bajo atmósfera de nitrógeno, a través de una columna Vigreux de 8" (20,32 cm) o columna empaquetada. Se recogió la fracción de producto con p.e. 104-106 °C a presión atmosférica.

Ejemplo 2

30

Preparación de S-Dimetilarsinoglutatión

Un matraz de fondo redondo y tres bocas, de 5 l, equipado con un montaje para agitación mecánica, termómetro, embudo de adición, entrada de nitrógeno y tubo de secado se introdujo en un baño de enfriamiento. Una vasija de polietileno se cargó con glutatión reducido (200 g) y agua desionizada (2 l) y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno hasta disolución de todos los sólidos. La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble y el filtrado se transfirió al matraz de 5 l. Con agitación, se añadió etanol de calidad 200 (2 l) y la solución transparente se enfrió a 0-5 °C usando un baño de hielo/metanol. Se añadió piridina (120 g) seguido por una adición gota a gota de MeAsCl (120 g) durante un mínimo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante un mínimo de 2 horas antes de retirar el baño de enfriamiento y dejar que la muestra se caliente a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (>15 h) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, momento en el cual puede precipitar un sólido de color blanco. La mezcla de reacción se concentró hasta una suspensión (líquido y sólido) a 35-45 °C usando una bomba de vacío de aceite para proporcionar un residuo sólido. Se retiró toda el agua posible, seguido por dos evaporaciones simultáneas con etanol hasta el azeótropo para eliminar las últimas trazas de agua. El residuo sólido de color blanco se suspendió en etanol, 200 pf. (5 l) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El sólido blanco se filtró y se lavó con etanol, 200 pf. (2 x 500 ml) seguido por acetona, ACS (2 x 500 ml). El sólido resultante se transfirió a bandejas de secado y a un horno de vacío, donde se secó durante la noche a 25-35 °C usando una bomba de vacío de aceite para proporcionar S-dimetilarsinoglutatión exento de clorhidrato de piridinio en forma de un sólido de color blanco con un punto de fusión de 189-190 °C.

50

Ejemplo 3

Preparación de una forma farmacéutica de S-dimetilarsinoglutatión

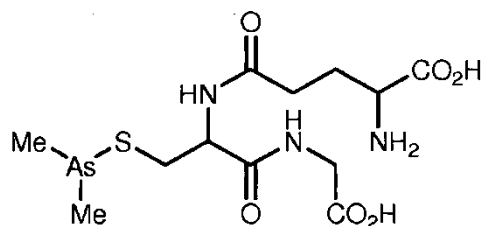
Una solución de S-dimetilarsinoglutatión en agua para inyección (WFI) se ajustó a pH 5,0 a 5,5 con NaOH o HCl. La solución resultante se filtró a continuación a través de un filtro Sartopore 2 de 0,2 micrómetros y se utilizó una unidad de llenado Flexicon para suministrar 150 mg por vial de vidrio borosilicatado de tipo 1 (Wheaton). Los viales llenos se liofilizaron a continuación en una unidad Hull 48 Lyophilizer introduciendo en primer lugar los viales en el estante y variando la temperatura hasta -40 °C a una velocidad de enfriamiento de 0,5 °C por minuto. La temperatura del estante se mantuvo a continuación a -40 °C durante 300 minutos. A continuación se aplicó un vacío a 75 micrómetros y la temperatura del estante se varió hasta 5 °C a una velocidad de 0,1 °C por minuto. La temperatura del estante se mantuvo a continuación a 5 °C durante 1.000 minutos antes de aplicar vacío a 50 micrómetros. A continuación, la temperatura del estante se varió hasta 25 °C a una velocidad de 0,1 °C por minuto, y la temperatura se mantuvo a 25 °C durante 720 minutos. A continuación, la temperatura del estante se redujo a 5 °C y se mantuvo hasta la etapa de terminación final, momento en el cual la cámara volvió a 640.000 mm Torr (85,3 MPa) con nitrógeno, y los viales se taparon con tapones de butilo de color gris para liofilización y finalmente se aseguraron con precintos de aluminio para proporcionar S-dimetilarsinoglutatión como una torta de color blanco a crema con un

contenido de humedad del 1,8 %. La duración total del procedimiento de liofilización fue de 47 horas. El S-dimetilarsinoglutati3n liofilizado se reconstituy3 a continuaci3n con 2,0 ml de agua est3ril para proporcionar una soluci3n incolora transparente con una concentraci3n final de $75 \pm 7,5$ mg de S-dimetilarsinoglutati3n por ml y un pH de 4,5 a 6,0.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto cristalino que tiene una estructura de fórmula (I)



(I),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto cristalino tiene un punto de fusión en el intervalo de 180-200 °C y en el que la cantidad de clorhidrato de piridina residual es inferior al 5 % en peso.

2. Un compuesto cristalino de la reivindicación 1, en donde el compuesto cristalino tiene un punto de fusión en el intervalo de 185-195 °C.

3. Un compuesto cristalino de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto cristalino tiene un punto de fusión en el intervalo de 189-190 °C.

4. Una composición farmacéutica, comprendiendo la composición un compuesto cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en la que el contenido de humedad es inferior a aproximadamente el 5 %, o incluso inferior al 2 %.

5. Una composición farmacéutica, comprendiendo la composición un compuesto cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y uno o más agentes adicionales tal como un agente quimioterapéutico seleccionado entre cisplatino (CDDP), carboplatino, procarbazona, mecloretamina, ciclofosfamida, camptotecina, ifosfamida, melfalano, clorambucilo, busulfano, nitrosurea, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina, plicomicina, mitomicina, etopósido (VP16), tamoxifeno, raloxifeno, agentes que se unen a los receptores de estrógenos, taxol, gemcitabina, navelbina, inhibidores de la proteína farnesil transferasa, transplatino, 5-fluorouracilo, vincristina, vinblastina y metotrexato, o cualquier análogo o variante derivados de los mismos; agente inmunoterapéutico tal como un anticuerpo que está opcionalmente conjugado a un fármaco o a una toxina seleccionados entre un agente quimioterapéutico, radionucleótido, cadena de ricina A, toxina del cólera y toxina de la tosferina; o polinucleótido terapéutico.

6. Un compuesto cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de las reivindicaciones 4 o 5 para su uso en el tratamiento del cáncer incluyendo tumores sólidos y cánceres hematológicos.

7. Un compuesto cristalino o una composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 6, en donde una cantidad farmacéuticamente eficaz es 0,1 - 1000 mg/kg, 1-500 mg/kg, o incluso 10 - 100 mg.

8. Una composición farmacéutica de las reivindicaciones 4 o 5 o un compuesto cristalino o una composición farmacéutica para el uso de las reivindicaciones 6 o 7, en donde dichos compuesto cristalino o composición farmacéutica son para administración diaria.

9. Una composición farmacéutica de la reivindicación 4, o un compuesto cristalino o una composición farmacéutica para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el compuesto cristalino o la composición farmacéutica son para la administración conjunta con uno o más agentes o terapias adicionales tales como un agente quimioterapéutico o una terapia seleccionados entre cisplatino (CDDP), carboplatino, procarbazona, mecloretamina, ciclofosfamida, camptotecina, ifosfamida, melfalano, clorambucilo, busulfano, nitrosurea, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina, plicomicina, mitomicina, etopósido (VP16), tamoxifeno, raloxifeno, agentes que se unen a los receptores de estrógenos, taxol, gemcitabina, navelbina, inhibidores de la proteína farnesil transferasa, transplatino, 5-fluorouracilo, vincristina, vinblastina y metotrexato, o cualquier análogo o variante derivados de los mismos; una radioterapia seleccionada entre rayos γ, rayos X y radioisótopos; agente inmunoterapéutico o terapia tal como un anticuerpo que está opcionalmente conjugado a un fármaco o a una toxina seleccionados entre un agente quimioterapéutico, radionucleótido, cadena de ricina A, toxina del cólera y toxina de la tosferina; terapia génica; o cirugía, para el tratamiento del cáncer, tal como un tumor sólido o un cáncer hematológico.

- 5 10. Una composición farmacéutica de la reivindicación 4 o un compuesto cristalino o una composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9, en donde el uno o más agentes o terapias adicionales es un anticuerpo que se dirige a un marcador tumoral seleccionado entre un antígeno carcinoembrionario, un antígeno específico de la próstata, un antígeno asociado a un tumor urinario, un antígeno fetal, tirosinasa (p97), gp68, TAG-72, HMFG, antígeno de sialil-Lewis, MucA, MucB, PLAP, un receptor de estrógenos, un receptor de laminina, *erb B* y p155.
- 10 11. Una composición farmacéutica de las reivindicaciones 9 o 10 o un compuesto cristalino o una composición farmacéutica para el uso de las reivindicaciones 9 o 10, en donde el compuesto cristalino o la composición farmacéutica y el uno o más agentes o terapias adicionales son para administración simultánea o para administración en un plazo comprendido entre 5 minutos y aproximadamente 48 horas o entre 5 minutos y aproximadamente 1 hora.
- 15 12. Una composición farmacéutica de las reivindicaciones 4 o 5 o un compuesto cristalino o una composición farmacéutica para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 6, 7, y 9 a 11, en donde el cáncer es cáncer de cerebro, pulmón, hígado, bazo, riñón, ganglios linfáticos, intestino delgado, páncreas, células sanguíneas, hueso, colon, estómago, mama, endometrio, próstata, testículo, ovario, sistema nervioso central, piel, de cabeza y cuello, esófago, cáncer de la médula ósea, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, mielodisplasia, enfermedad mieloproliferativa, o leucemia resistente, o leucemia promielocítica aguda.
- 20 13. Un método para la preparación de un liofilizado, comprendiendo el método la etapa de preparar una solución acuosa de un compuesto cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y liofilizar la solución.
- 25 14. Un método para la preparación de una composición farmacéutica, en el que la composición farmacéutica es una solución acuosa que tiene un pH comprendido en el intervalo de 3 a 6, comprendiendo el método la(s) etapa(s) de disolver un compuesto cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o el liofilizado que se puede obtener según el método de la reivindicación 13 en agua para inyección y, opcionalmente, ajustar el pH.
- 30 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 o el compuesto cristalino o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 8, en donde dichos compuesto cristalino o composición farmacéutica son para su administración mediante inyección.