

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 953**

51 Int. Cl.:

C07D 475/08 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2010 PCT/US2010/026262**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11096947**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2010 E 10845390 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2531193**

54 Título: **Diastereómeros de 10-propargil-10-desazaaminopterina para uso en el tratamiento del cáncer de pulmón**

30 Prioridad:

02.02.2010 US 300615 P

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

13.01.2017

73 Titular/es:

**ALLOS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
11080 Circle Point Road Suite 200
Westminster, CO 80020, US**

72 Inventor/es:

PRONK, GIJSBERTUS J.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 596 953 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

Diastereómeros de 10-propargil-10-desazaaminopterina para uso en el tratamiento del cáncer de pulmón

Campo técnico

La presente descripción se refiere a compuestos y composiciones que comprenden formas variantes de 10-propargil-10-desazaaminopterina y al uso de las mismas en métodos para tratar el cáncer y los trastornos inflamatorios.

Antecedentes de la invención

La 10-propargil-10-desazaaminopterina (que abarca "10-propargil-10-dAM", "pralatrexato", "PDX racémico", "ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico", "ácido (2R)-2-[[4-[(1R)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico", y "PDX"), es un compuesto que se ha ensayado y hallado útil en el tratamiento del cáncer. En su forma racémica, el ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico ha sido aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EE.UU. como tratamiento para el linfoma de células T periféricas recidivante y resistente. El ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico también se está investigando para el uso en linfomas, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, y cáncer de mama.

Este compuesto, que tiene la estructura mostrada en la Fig. 1, fue descrito en un principio por DeGraw et al., "Synthesis and Antitumor Activity of 10-Propargyl-10-deazaaminopterin", J. Med. Chem. 36: 2228-2231 (1993) y se demostró que actuaba como inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa ("DHFR") y como inhibidor del crecimiento en la línea celular murina L1210. Además, se presentaron algunos resultados para las propiedades antitumorales del compuesto mediante el uso del modelo de tumor mamario murino E0771.

La patente de EE.UU. nº 6.028.071 y la publicación PCT nº WO 1998/02163 describen que las composiciones altamente purificadas de PDX, al ensayarlas en un modelo de xenoinjerto, tienen eficacia contra los tumores humanos. Los estudios posteriores con PDX han demostrado que es útil por sí solo y en combinaciones con otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, Sirotnak et al., Clinical Cancer Research, vol. 6, 3705-3712 (2000) informa que la coadministración de PDX y probenecid, un inhibidor de una ATPasa de membrana plasmática similar a cMOAT/MRP, aumenta enormemente la eficacia de PDX contra los tumores sólidos humanos. Se ha demostrado que PDX y las combinaciones de PDX con agentes quimioterápicos basados en platino son eficaces contra el mesotelioma. (Khokar, et al., Clin. Cancer Res. 7: 3199-3205 (2001). La coadministración con gemcitabina (Gem), para el tratamiento del linfoma, se ha descrito en el documento WO/2005/117892 (se describe que las combinaciones de PDX con taxoles son eficaces en la patente de EE.UU. nº 6.323.205). También se ha demostrado que PDX es eficaz para el tratamiento del linfoma de células T, véase la patente de EE.UU. nº 7.622.470. Otros estudios han mostrado un método para estudiar la sensibilidad de un linfoma al tratamiento con PDX determinando la cantidad de la enzima transportadora de folato reducido-1 (RFC-1) expresada por la muestra, en la que un nivel mayor de RFC-1 expresada es indicativo de una sensibilidad mayor a 10-propargil-10-dAM, descrito en la publicación PCT nº WO 2005/117892. La patente de EE.UU. nº 5.354.751 describe compuestos de heteroarilo 10-desazaaminopterina y 5, 10, y 8, 10 di-desazaaminopterina y su uso para tratar la artritis reumatoide y las enfermedades relacionadas.

La presente invención se dirige a superar uno o más de los problemas discutidos anteriormente.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, y el uso de un compuesto para la fabricación de una composición farmacéutica, para el uso en un método para tratar el cáncer de pulmón en un ser humano, como se define en las reivindicaciones. En una realización, la presente descripción incluye un diastereómero sustancialmente puro de 10-propargil-10-desazaaminopterina, o una sal del mismo, en el que el diastereómero es ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico. En una realización, el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o una sal del mismo. En otra realización, el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o una sal del mismo. En un aspecto, la sal es la sal de hidrocloreuro.

En otra realización, la presente descripción incluye una composición farmacéutica que comprende ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico sustancialmente puro o una sal del mismo, o ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico sustancialmente puro o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la presente descripción incluye una composición farmacéutica, que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico sustancialmente puro o una sal del mismo, o ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico sustancialmente puro o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas

realizaciones, la composición farmacéutica de la presente descripción se puede usar en un método para tratar el cáncer. El cáncer a tratar incluye el cáncer de próstata, linfoma de células T, cáncer de mama, cáncer de pulmón, neoplasias malignas hematológicas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer ovárico, y osteosarcoma. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente descripción se puede usar en un método para tratar un trastorno inflamatorio. El trastorno inflamatorio a tratar incluye artritis reumatoide. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente descripción se formula para la administración oral; en otras realizaciones, la composición farmacéutica de la presente descripción se formula para la administración intravenosa.

En otra realización, la presente descripción incluye un método para tratar el cáncer, que incluye administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un diastereómero sustancialmente puro de 10-propargil-10-desazaaminopterina, o una sal del mismo, y dicho diastereómero es ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico.

En otra realización, la presente descripción incluye un método para tratar la inflamación, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un diastereómero sustancialmente puro de 10-propargil-10-desazaaminopterina, o una sal del mismo, y dicho diastereómero es ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico. En una realización, el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico en una cantidad mayor de alrededor del 90% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-desazaaminopterina. En otra realización, el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico en una cantidad mayor de alrededor del 90% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-desazaaminopterina. Los métodos de la presente descripción incluyen además el uso de un vehículo farmacéuticamente aceptable con un diastereómero sustancialmente puro de la presente descripción. El diastereómero sustancialmente puro de la presente descripción se puede administrar de manera oral o intravenosa.

En una realización, el diastereómero sustancialmente puro de la presente descripción se puede administrar semanalmente. En esta realización, el diastereómero sustancialmente puro se puede administrar en una cantidad de 30 mg/m² por dosis, o en una cantidad de 10 a 150 mg/m² por dosis.

En una realización, el diastereómero sustancialmente puro de la presente descripción se puede administrar bisemanalmente. En esta realización, el diastereómero sustancialmente puro se administra en una cantidad de 100 a 275 mg/m² por dosis, o en una cantidad de 10 a 275 mg/m² por dosis.

El diastereómero sustancialmente puro de la presente descripción se puede administrar en uno o más ciclos, y cada ciclo comprende la administración una vez a la semana durante seis semanas en una cantidad de 30 a 150 mg/m² por dosis, seguido de un descanso de una semana.

Opcionalmente, la administración de un diastereómero sustancialmente puro de la presente descripción incluye la complementación con ácido fólico y vitamina B₁₂. En una realización, el diastereómero sustancialmente puro de la presente descripción se administra en una cantidad de 0,25 a 4 mg/kg por dosis.

En una realización, la presente descripción incluye el uso de un diastereómero sustancialmente puro de la presente descripción en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar el cáncer. La presente descripción también incluye el uso de un diastereómero sustancialmente puro de la presente descripción en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar un trastorno inflamatorio.

Descripción breve de los dibujos

La FIG. 1 muestra un esquema sintético útil en la preparación de ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique de otra manera, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, dimensiones, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se debe entender que se modifican en todos los casos por la expresión "alrededor de".

En esta aplicación y en las reivindicaciones, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente de otra manera. Además, el uso de "o" significa "y/o", a menos que se indique de otra manera. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante. Además, las expresiones tales como "elemento" o "componente" abarcan los elementos y los componentes que comprenden una unidad, y los elementos y los componentes que comprenden más de una unidad, a menos que se indique específicamente de otra manera.

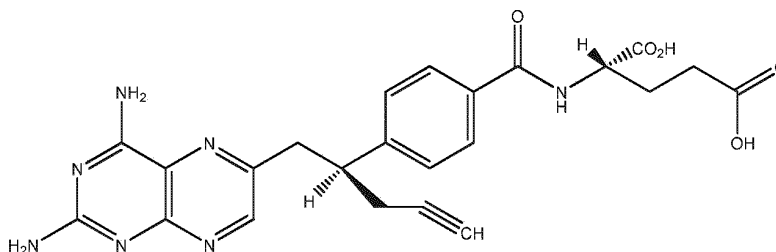
La presente descripción se refiere a métodos y composiciones eficaces para tratar el cáncer y los trastornos inflamatorios, que comprenden diastereómeros de pralatrexato. Pralatrexato contiene centros asimétricos en la posición del carbono 10 (C10) y del carbono 19 (C19). En una realización, el pralatrexato racémico incluye una mezcla racémica de aproximadamente 1:1 de las configuraciones *R* y *S* en el centro quiral de C10, y $\geq 98,0\%$ del diastereómero *S* en el centro quiral de C19. Los dos diastereómeros de C10 de esta realización se denominan:

PDX-10a [configuración *S*], nombre químico: ácido (2*S*)-2-[[4-[(1*S*)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico.

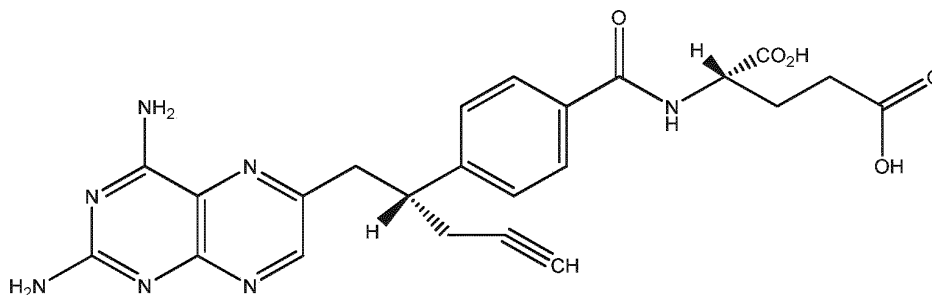
PDX-10b [configuración *R*], nombre químico: ácido (2*S*)-2-[[4-[(1*R*)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico.

El racemato, en una realización, se puede describir como ácido (2*S*)-2-[[4-[(1*RS*)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico, peso molecular: 477,5, fórmula molecular: $C_{23}H_{23}N_7O_5$, mezcla 1:1 de diastereómeros en C10.

Fórmula 1: PDX-10a [configuración *S*], nombre químico: ácido (2*S*)-2-[[4-[(1*S*)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico.



Fórmula 2: PDX-10b [configuración *R*], nombre químico: ácido (2*S*)-2-[[4-[(1*R*)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico.



Los diastereómeros de C10 de PDX, PDX-10a y PDX-10b, tienen una actividad observada que varía basándose en la línea celular de cáncer; en algunos casos, el diastereómero *S* exhibe una actividad superior frente al racemato, en otros casos, es el diastereómero *R* el que tiene la actividad superior. También se han hallado diferencias en la farmacocinética de los diastereómeros al compararlos entre sí. Cabe indicar que la ruta del folato, mediante la cual PDX ejerce una porción sustancial de su actividad, comprende varias enzimas identificadas, y puede incluir además enzimas sin identificar. Las enzimas de esta ruta compleja incluyen la enzima transportadora de folato reducido-1 (RFC-1), dihidrofolato reductasa (DHFR), folilpoli-gamma-glutamato sintetasa (FPGS), timidilato sintasa (TS), 7-glutamilo hidrolasa (GGH), y glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT). La técnica para otras desazaaminopterinas sugiere que existe tolerancia hacia la variación alrededor del centro quiral de C10 de las desazaaminopterinas (p.ej., DeGraw et al., 1995, Current Medicinal Chem. 2: 630 y DeGraw et al. 1986, J. Med. Chem. 29 (6): 1056)), lo que hace más inesperadas las diferencias observadas de actividad entre los diastereómeros.

La capacidad de seleccionar un diastereómero particular de PDX que tiene una actividad incrementada en un cáncer particular respecto del otro diastereómero, el racemato, o ambos, proporciona un beneficio real y sustancial para un médico al tratar pacientes de cáncer. Por ejemplo, el médico que aplica el tratamiento tendría las opciones múltiples de seleccionar el racemato de PDX, el PDX-10a [configuración *S*], y el PDX-10b [configuración *R*]. Como se expone con más detalle en los ejemplos de la presente memoria, PDX-10a y PDX-10b se han ensayado en sistemas de modelos con respecto a la eficacia contra diversas líneas celulares de cáncer.

Se puede sintetizar PDX racémico mediante el uso del método descrito en el artículo de DeGraw 1993, anteriormente mencionado, o en el Ejemplo 7 de DeGraw et al., pat. de EE.UU. nº 5.354.751, Ejemplo 7. La patente nº 5.354.751 se dirige a fabricar PDX. También se puede sintetizar PDX racémico mediante los métodos presentados en la patente de EE.UU. nº 6.028.071, especialmente en el Ejemplo 1.

Para generar PDX-10a y/o PDX-10b, se puede sintetizar PDX racémico como se enseña en la presente memoria y en otras partes, y posteriormente se puede usar el producto final o un producto intermedio anterior como material de partida para separar los diastereómeros de C10. De manera alternativa, se puede emplear una síntesis quiral en la que se produzca PDX-10a y/o PDX-10b sustancialmente puros directamente a partir de cualquiera de varios materiales de partida. Se pueden emplear columnas quirales para separar enantiómeros o diastereómeros, conocidas en la técnica, para separar los diastereómeros del PDX racémico final o un intermedio anterior. Las columnas quirales adecuadas para separar los diastereómeros incluyen la columna quiral CHIRALPAK AD, disponible de Daicel Chemical Industries Ltd., Japón, mediante el uso de etanol como fase móvil.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un diastereómero sustancialmente puro de 10-propargil-10-desazaaminopterina, o una sal, éster, solvato, y/o polimorfo del mismo, en el que el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico. En una realización, el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o una sal, éster, solvato, y/o polimorfo del mismo. En otra realización, el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o una sal, éster, solvato, y/o polimorfo del mismo.

La presente descripción proporciona además un método para el tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un diastereómero sustancialmente puro de 10-propargil-10-desazaaminopterina, o una sal, éster, solvato, y/o polimorfo del mismo, en el que el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico.

En una realización del tratamiento del cáncer, el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o una sal, éster, solvato, y/o polimorfo del mismo. En otra realización del tratamiento del cáncer, el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o una sal, éster, solvato, y/o polimorfo del mismo. En ciertas realizaciones, el diastereómero sustancialmente puro, o sal, éster, solvato, y/o polimorfo del mismo, de 10-propargil-10-desazaaminopterina está sustancialmente exento de 10-desazaaminopterina.

"PDX-10a sustancialmente puro", tal como se usa en la presente memoria, significa que la cantidad de PDX-10a es mayor de alrededor del 90% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 91% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 92% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 93% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 94% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 95% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 96% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 97% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 98% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 98,5% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 99% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 99,5% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM, mayor del 99,7% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM, mayor de alrededor del 99,8% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; y mayor de alrededor del 99,9% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM. De forma similar, "PDX-10b sustancialmente puro", tal como se usa en la presente memoria, significa que la cantidad de PDX-10b es mayor de alrededor del 90% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 91% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 92% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 93% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 94% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 95% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 96% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 97% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 98% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 98,5% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 99% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; mayor de alrededor del 99,5% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM, mayor del 99,7% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM, mayor de alrededor del 99,8% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM; y mayor de alrededor del 99,9% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-dAM.

Los cánceres a tratar con PDX-10a y/o PDX-10b incluyen, por ejemplo, el cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, cáncer de pulmón, y linfoma de células T. Para el linfoma de células T, existe una diversidad de afecciones susceptibles de tratamiento mediante el uso de los diastereómeros de la presente descripción, e incluyen: (a) linfomas linfoblásticos en los que la neoplasia maligna se da en progenitores linfoides primitivos del timo; (b) neoplasias de células T maduras o periféricas, que incluyen la leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia de células NK agresiva, linfoma de células T cutáneas (micosis fungoide/síndrome de Sezary), linfoma de células grandes anaplásicas, tipo de células T, linfoma de células T asociado a enteropatía, leucemia/linfoma de células T adultas que incluye los asociados a HTLV-1, y linfoma de células T angioinmunoblástico, y linfoma de células T paniculítico subcutáneo; y (c) linfomas de células T periféricas que inicialmente implican una paracorteza de ganglio linfático y nunca crecen en un auténtico patrón folicular. Otros

cánceres a tratar incluyen las neoplasias malignas hematológicas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer ovárico, y osteosarcoma.

En otra realización, la presente descripción incluye un método para tratar trastornos inflamatorios que comprende administrar a un mamífero que padece dicho trastorno inflamatorio una cantidad terapéuticamente eficaz de un diastereómero sustancialmente puro de 10-propargil-10-desazaaminopterina, o una sal, éster, solvato, y/o polimorfo del mismo, en el que el diastereómero sustancialmente puro es ácido (2S)-2-[[4-[(1S)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico.

La expresión "trastorno inflamatorio", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier trastorno que está provocado por la inflamación, o cuyos síntomas incluyen la inflamación. A modo de ejemplo, un trastorno inflamatorio provocado por la inflamación puede ser un choque séptico, y un trastorno inflamatorio cuyos síntomas incluyen la inflamación puede ser la artritis reumatoide. Los trastornos inflamatorios de la presente descripción incluyen, pero sin limitación: enfermedad cardiovascular, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, choque séptico, enfermedad del injerto contra el hospedador, asma, rinitis, psoriasis, y eccema. En una realización, un trastorno inflamatorio a tratar incluye artritis reumatoide y artritis reumatoide juvenil.

Los términos "tratamiento," "tratando" y "tratar", tal como se usan en la presente memoria, significan mitigar los síntomas, eliminar la causa de un cáncer o un trastorno inflamatorio de manera temporal o permanente, retrasar la aparición de síntomas y/o la progresión del trastorno, o prevenir la enfermedad (es decir, tratar profilácticamente). Un sujeto que recibe un tratamiento profiláctico generalmente es un mamífero en riesgo de cáncer o una afección inflamatoria debido, por ejemplo, a la predisposición genética, dieta, exposición a agentes causantes del trastorno, exposición a agentes patógenos, y similares.

El término "paciente" o "mamífero", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier animal clasificado como mamífero, que incluye seres humanos, animales domésticos y de granja, y animales de zoológico o de compañía, tales como perros, caballos, gatos, ganado, etc. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

El PDX-10a y/o PDX-10b se administrarán en general al paciente en un régimen de dosis que posibilite el tratamiento más eficaz (desde la perspectiva tanto de la eficacia como de la seguridad) para aquello de lo que se está tratando al paciente, tal como se conoce en la técnica. Al llevar a cabo el método de tratamiento de la presente descripción, el PDX-10a y/o PDX-10b se pueden administrar de cualquier manera eficaz conocida en la técnica, tal como por vía oral, tópica, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular, subcutánea, intranasal, intraocular, vaginal, rectal, intracraneal, o intradérmica, dependiendo del tipo de cáncer a tratar, y del criterio del médico que lo prescribe, p.ej., basándose en los resultados de los estudios clínicos publicados.

El PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro se puede formular como parte de una preparación farmacéutica. La forma farmacéutica específica dependerá del método de administración, pero puede incluir comprimidos, cápsulas, líquidos orales, y soluciones inyectables para administración oral, intravenosa, intramuscular, intracraneal, o intraperitoneal, y similares. La dosis se puede expresar como mg/m². De manera alternativa, la dosis se puede expresar como mg/kg de peso corporal de cualquier manera aceptable para un experto en la técnica. Un método para obtener una dosis equivalente en mg/kg de peso corporal implica aplicar el factor de conversión de 0,025 mg/kg, para un ser humano medio, como aproximadamente equivalente a 1 mg/m². Según este cálculo, la dosis de 150 mg/m² es aproximadamente equivalente a alrededor de 3,75 mg/kg.

La dosis adecuada para oncología para un diastereómero de la presente descripción incluye los siguientes regímenes de dosis. Por ejemplo, son adecuadas las dosis del orden de 10 a 120 mg/m² de área de superficie corporal/día (alrededor de 0,25 a 3 mg/kg de peso corporal por día). También son adecuadas las dosis de 30 mg/m² (alrededor de 0,75 mg/kg) a la semana durante 3 semanas seguido de un descanso de una semana, 30 mg/m² (alrededor de 0,75 mg/kg) a la semana x 6 semanas seguido de un descanso de una semana, o dosis gradualmente crecientes de PDX en el calendario semanal x 6 semanas. Se pueden usar dosis inferiores según sea adecuado basándose en la tolerancia del paciente y el tipo de neoplasia maligna. Se pueden utilizar dosis mayores cuando se usa una administración menos frecuente. Así, en sentido general, se usan de manera adecuada dosis de 10 a 275 mg/m² (alrededor de 0,25 a alrededor de 6,9 mg/kg) con diversos calendarios de dosis, por ejemplo entre alrededor de 100 a 275 mg/m² (alrededor de 2,5 a alrededor de 6,87 mg/kg) para dosis bisemanales, y entre alrededor de 10 a 150 mg/m² (alrededor de 0,25 a alrededor de 3,75 mg/kg), o, de manera más específica, entre alrededor de 10 y 60 mg/m² para dosis semanales.

La determinación de las dosis adecuadas mediante el uso de protocolos similares a los descritos en la pat. de EE.UU. nº 6.323.205, se hallan dentro de la experiencia en la técnica. En una realización, el diastereómero PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro se puede administrar en una cantidad de alrededor de 10 a alrededor de 275 mg/m² (alrededor de 0,25 a alrededor de 6,87 mg/kg) por dosis. Los métodos de la presente descripción también incluyen la administración del diastereómero PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro semanalmente; en una dosis de alrededor de 10 mg/m² (0,25 mg/kg) o alrededor de 30 mg/m² (0,75 mg/kg); en una cantidad de alrededor de 10 a alrededor de 150 mg/m² (alrededor de 0,25 a alrededor de 3,75 mg/kg) por dosis; bisemanalmente; y en una

cantidad de dosis de alrededor de 100 a alrededor de 275 mg/m² (alrededor de 2,5 a alrededor de 6,9 mg/kg). En una realización, el diastereómero PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro se puede administrar en una cantidad de entre alrededor de 0,25 mg/kg y alrededor de 4 mg/kg; entre alrededor de 0,75 mg/kg y alrededor de 3 mg/kg; en una cantidad entre alrededor de 1,0 mg/kg y alrededor de 2,5 mg/kg; en una cantidad de alrededor de 0,25 mg/kg o alrededor de 0,75 mg/kg (o una cantidad equivalente en área de superficie corporal (ASC)).

Para el tratamiento de un trastorno inflamatorio, el diastereómero PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro se puede administrar por vía oral, intramuscular, intravenosa, intraarterial o intratecal. A los expertos en la técnica se les ocurrirán otras vías. Para el tratamiento de un trastorno inflamatorio, que incluye, sin limitación, psoriasis, artritis reumatoide, y/o artritis reumatoide juvenil, la dosis puede incluir lo siguiente. Los métodos de la presente descripción para la artritis reumatoide adulta o artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular incluyen la administración oral de entre alrededor de 1 y alrededor de 30 mg una vez a la semana; en una realización, se administran alrededor de 7,5 mg una vez a la semana. Otras dosis pueden incluir 10 mg/m² administrados una vez a la semana. Las dosis se pueden ajustar gradualmente para conseguir una respuesta óptima. A las dosis mayores, tales como sobre 20 mg/m²/sem., o 0,65 a 1,0 mg/kg/sem., se puede conseguir una mejor absorción mediante dosis intramusculares o subcutáneas. La dosis adecuada puede incluir también 7,5 mg a la semana, o dosis orales divididas de entre alrededor de 0,5 y alrededor de 10 mg; en una realización, la dosis puede ser una dosis oral dividida de 2,5 mg a intervalos de 12 horas para tres dosis administradas como un curso de tratamiento una vez a la semana. La dosis puede continuar, con tal de que sea eficaz, e incluye la terapia durante hasta dos años o más.

El diastereómero PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro y otros agentes tales como, por ejemplo, gemcitabina, erlotinib, un taxano, o bortezomib, se pueden administrar o utilizar de manera concurrente en combinación como parte de un régimen de tratamiento común, en el que el PDX-10a y/o PDX-10b y el/los otro(s) agente(s) se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes. En una realización de esta descripción, una composición farmacéutica puede comprender el diastereómero PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro en combinación con un agente antineoplásico, en el que dicho agente antineoplásico es un miembro seleccionado del grupo que consiste en fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de microtúbulos, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, terapias hormonales, inhibidores de quinasas, activadores de la apoptosis de células tumorales, y agentes antiangiogénicos.

Por ejemplo, el otro agente se puede administrar antes de, inmediatamente después o tras un periodo de tiempo (por ejemplo 24 horas) respecto de la administración del diastereómero PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro. Así, para los fines de esta solicitud, el término administrar se refiere en general a la administración concurrente o a la administración secuencial de los fármacos y en cualquier orden en un régimen de tratamiento paralelo con o sin una separación en el tiempo entre los fármacos, a menos que se especifique de otra manera.

En una realización, se puede administrar PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro a 2 mg/kg c.d. durante cinco días, o dos ciclos de cinco días cada uno, comenzando al inicio del régimen de tratamiento.

Se usa de manera adecuada PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro en combinación con una complementación de ácido fólico y vitamina B₁₂ para reducir los efectos secundarios del tratamiento. Por ejemplo, los pacientes se pueden tratar con ácido fólico (1 mg/m² al día comenzando 1 semana antes del tratamiento con el diastereómero PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro o, de manera alternativa, 1 mg perioral (p.o.) al día no basado en el ASC); y B₁₂ (1 mg/m² al mes, o, de manera alternativa, administrado de manera intramuscular (I.M.) cada 8-10 semanas como 1 mg (no basado en el ASC), o, de manera alternativa, 1 mg p.o. al día (no basado en el ASC)).

Se puede administrar PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro en una amplia diversidad de formas farmacéuticas diferentes. Por ejemplo, el PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro se puede administrar preferiblemente de manera oral o parenteral. En una realización, el PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro se puede administrar de manera oral. En una realización, el PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro se administra de manera parenteral, y se puede administrar por medio de la vía intravenosa.

El PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro se puede administrar con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, esprays, cremas, bálsamos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, elixires, jarabes, y similares. La administración de tales formas farmacéuticas se puede llevar a cabo en dosis individuales o múltiples. Los vehículos incluyen diluyentes sólidos o rellenos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos atóxicos, y otros. Las composiciones farmacéuticas orales se pueden endulzar y/o aromatizar de manera adecuada. Para la administración oral de PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puros, los comprimidos que contienen uno o ambos agentes activos se combinan con cualquiera de diversos excipientes tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación similares a polivinil pirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica. Además, los agentes lubricantes tales como estearato magnésico, lauril sulfato sódico y talco a menudo son muy útiles para fines de formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto incluyen también lactosa o azúcar de leche, así como polietilén glicoles de peso molecular elevado. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires

para administración oral, el PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro se puede combinar con diversos edulcorantes o agentes aromatizantes, materiales colorantes o tintes, y, si se desea, también emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propileno glicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos. Se puede preparar un comprimido que contiene la composición de la presente descripción mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes secundarios. Los comprimidos producidos mediante compresión se pueden preparar comprimiendo en un aparato adecuado el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden producir moldeando en un aparato adecuado una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferiblemente de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 10 g del ingrediente activo, y cada oblea o cápsula contiene preferiblemente de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 10 g del ingrediente activo; los comprimidos también pueden contener de manera adecuada alrededor de 2,5 mg de ingrediente activo por comprimido o alrededor de 7,5 mg por comprimido.

Para la administración parenteral de PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro, se pueden emplear soluciones, así como soluciones acuosas estériles que comprenden el agente activo o una sal hidrosoluble correspondiente del mismo. Tales soluciones acuosas estériles preferiblemente se tamponan de manera adecuada, y además preferiblemente se hacen isotónicas, p.ej., con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Las soluciones oleosas son adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas habituales muy conocidas para los expertos en la técnica.

Para fines veterinarios, los agentes activos se pueden administrar por separado o juntos a animales mediante el uso de cualquiera de las formas y mediante cualquiera de las vías descritas anteriormente. En una realización preferida, se administra PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro en forma de una cápsula, bolo, comprimido, poción líquida, mediante inyección o en forma de un implante. Como alternativa, el PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro se puede administrar con el pienso de los animales, y para este fin se puede preparar un aditivo para forraje concentrado o premezcla para un forraje normal para animales. Tales formulaciones se preparan de una manera convencional de acuerdo con la práctica veterinaria habitual.

La presente descripción proporciona además un kit que comprende un recipiente individual que comprende PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro. En una realización preferida, los recipientes del kit pueden incluir además un vehículo farmacéuticamente aceptable. El kit puede incluir además un diluyente estéril, que se almacena preferiblemente en otro recipiente distinto. El kit puede incluir además un folleto en el envase que comprende instrucciones impresas que instruyen sobre el uso del tratamiento combinado como método para tratar el cáncer y/o trastornos inflamatorios.

Preferiblemente, la composición está compuesta de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro (lo que incluye las sales, ésteres, solvatos, y polimorfos farmacéuticamente aceptables de cada componente de los mismos). Además, dentro de esta realización preferida, la presente descripción abarca una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, cuyo uso da como resultado la inhibición del crecimiento de las células neoplásicas, tumores benignos o malignos, o metástasis, o el tratamiento de la inflamación, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz atóxica de PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro (lo que incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos).

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando un compuesto de la presente descripción es ácido, se puede preparar su sal correspondiente de manera conveniente a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen las bases inorgánicas y las bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de tales bases inorgánicas incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso (mangánicas y manganosas), potasio, sodio, zinc, y similares. Las especialmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. En una realización, la sal es la sal de hidrócloruro. Las sales derivadas de bases atóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables también incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, así como de aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como las que se dan de manera natural y las aminas sustituidas sintetizadas. Otras bases atóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen las resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Además de las formas farmacéuticas habituales expuestas anteriormente, el PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro (lo que incluye las sales, ésteres, solvatos, y polimorfos farmacéuticamente aceptables de cada componente de los mismos) se puede administrar también mediante dispositivos de administración y/o medios de liberación controlada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal, en la que el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados habitualmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar de manera conveniente mezclando primero la composición con el/los vehículo(s) ablandado(s) o fundido(s), seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

Además de los ingredientes de vehículos anteriormente mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea adecuado, uno o más ingredientes de vehículos adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (que incluyen antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado. Las composiciones que contienen PDX-10a y/o PDX-10b (lo que incluye las sales, ésteres, solvatos, y polimorfos farmacéuticamente aceptables de cada componente de los mismos) se pueden preparar también en forma de polvo o de líquido concentrado.

Los niveles de dosis para los compuestos de la combinación de la presente descripción serán aproximadamente como se describen en la presente memoria, o como se describen en la técnica para estos compuestos. Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de la administración, vía de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

En un aspecto, la presente descripción incluye las composiciones farmacéuticas de la presente descripción para el uso en un método para tratar el cáncer. El cáncer a tratar puede ser cualquiera de varios cánceres, como se define en otra parte en la presente memoria, que incluyen, sin limitación, cáncer de próstata, linfoma de células T, cáncer de mama, cáncer de pulmón, neoplasias malignas hematológicas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer ovárico, y osteosarcoma.

En un aspecto, la presente descripción incluye las composiciones farmacéuticas de la presente descripción para el uso para tratar un trastorno inflamatorio. Un trastorno inflamatorio a tratar puede ser cualquiera de varios trastornos inflamatorios, como se define en otra parte en la presente memoria, e incluye, por ejemplo, la artritis reumatoide.

En otro aspecto, la presente descripción incluye el uso de un compuesto según la descripción en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar el cáncer. El cáncer a tratar puede ser cualquiera de varios cánceres, como se define en otra parte en la presente memoria, que incluyen, sin limitación, cáncer de próstata, linfoma de células T, cáncer de mama, cáncer de pulmón, neoplasias malignas hematológicas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer ovárico, y osteosarcoma.

En otro aspecto, la presente descripción incluye el uso de un compuesto según la presente descripción en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar un trastorno inflamatorio. Un trastorno inflamatorio a tratar puede ser cualquiera de varios trastornos inflamatorios, como se define en otra parte en la presente memoria, e incluye, por ejemplo, la artritis reumatoide. Los objetivos, ventajas, y características nuevas adicionales de la presente descripción serán evidentes para un experto en la técnica tras el examen de los ejemplos siguientes, que no pretenden ser limitantes. Además, cada una de las diversas realizaciones y aspectos de la presente descripción, tal como se definieron anteriormente en la presente memoria y como se reivindican en la sección de reivindicaciones más adelante, hallan un soporte experimental en los ejemplos siguientes.

Las diversas realizaciones de la descripción también podrían incluir las permutaciones de los diversos elementos enumerados en las reivindicaciones, como si cada reivindicación dependiente fuera una reivindicación dependiente múltiple que incorpora las limitaciones de cada una de las reivindicaciones dependientes precedentes así como las reivindicaciones independientes. Tales permutaciones están expresamente dentro del alcance de esta descripción.

Aunque la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a varias realizaciones, los expertos en la técnica entenderían que se pueden hacer cambios en la forma y los detalles a las diversas realizaciones descritas en la presente memoria sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones, y que las diversas realizaciones descritas en la presente memoria no pretenden actuar como limitaciones sobre el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan con fines ilustrativos solamente, y no pretenden limitar el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Preparación de PDX racémico

La FIG. 1 muestra un esquema sintético útil en la preparación de 10-propargil-10-dAM de acuerdo con la presente descripción. Una mezcla de un 60% de NaH en una dispersión en aceite (1,06 g, 26,5 mmol) en 18 mL de THF secado con tamiz se enfrió a 0 °C. La mezcla fría se trató con una disolución de éster dimetílico de ácido homotereftálico (5,0 g, 24 mmol. de compuesto 1 en la FIG. 1) en THF seco (7 mL), y la mezcla se agitó durante 1

hora a 0 °C. Se añadió bromuro de propargilo (26,4 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante otra hora, y después a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se trató con 2,4 mL de ácido acético del 50% y después se vertió en 240 mL de agua. La mezcla se extrajo con éter (2 veces, 150 ml). Los extractos de éter se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron hasta un aceite naranja-amarillo. La cromatografía en gel de sílice (600 mL de malla 230-400) con elución mediante ciclohexano-EtOAc (8:1) proporcionó el producto de éster dimetilico de ácido α-propargilhomotereftálico (compuesto 2) en forma de un sólido blanco (4,66) que mediante CCF (ciclohexano-EtOAc, 3:1) pareció ser homogéneo. Los datos del espectro de masas de este producto, sin embargo, demostraron que era una mezcla del producto deseado 2, y el compuesto dipropargilado. No se detectó el material de partida 1. La HPLC muestra que la proporción de productos mono- a di-propargilados es de alrededor de 3:1. Debido a que el producto dipropargilado, a diferencia del compuesto 1, no puede producir un coproducto indeseado en la siguiente etapa de la reacción, este material fue adecuado para la conversión en el compuesto 3. La ausencia del compuesto de partida 1 en el producto usado para continuar con la síntesis es preferible para evitar la formación secuencial de 10-dAM durante las transformaciones que conducen al producto final.

Se formó una mezcla combinando 0,36 g de NaH al 60% (9 mmol) en una dispersión en aceite con 10 mL de DMF seca y se enfrió a 0-5 °C. La mezcla fría se trató gota a gota con una disolución del producto de la primera reacción (compuesto 2) (2,94 g, 12 mmol) en 10 mL de DMF seca y después se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a -25 °C, se añadió gota a gota una disolución de hidrobromuro de 2,4-diamino-6-(bromometil)-pteridina 0,2 2-propanol (1,00 g, 2,9 mmol) en 10 mL de DMF seca mientras se mantenía la temperatura cerca de -25 °C. La temperatura de la mezcla agitada se dejó elevar a -10 °C a lo largo de un periodo de 2 horas. Después de otras 2 horas a -10 °C, la temperatura se dejó elevar a 20 °C, y la agitación a temperatura ambiente continuó durante 2 horas más. La reacción se ajustó después a pH 7 mediante la adición de CO₂ sólido. Después de concentrar a vacío para eliminar el disolvente, el residuo se agitó con éter dietílico y se recogió el material insoluble en éter, se lavó con agua, y se secó a vacío para proporcionar 1,49 g de un producto bruto. Este producto bruto se disolvió en CHCl₃-MeOH (10:1) para la aplicación en una columna de gel de sílice. La elución mediante el mismo sistema de disolventes proporcionó éster metílico de ácido 10-propargil-10-carbometoxi-4-desoxi-4-amino-10-desazapteroico (compuesto 3) que fue homogéneo en CCF con un rendimiento del 40% (485 mg).

Una suspensión agitada del compuesto 3 (400 mg, 0,95 mmol) en 2-metoxietanol (5 mL) se trató con agua (5 mL) y después una disolución de hidróxido sódico del 10% (3,9 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, durante cuyo tiempo se dio la disolución. La disolución se ajustó a pH 8 con ácido acético y se concentró a alto vacío. El residuo resultante se disolvió en 15 mL de agua y se acidificó a pH 5,5-5,8, lo que dio como resultado la formación de un precipitado. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó a vacío para recuperar 340 mg de compuesto 4 (rendimiento del 91%). El análisis mediante HPLC indicó una pureza del producto del 90%.

El compuesto 4 (330 mg) se descarboxiló mediante calentamiento en 15 mL de DMSO a 115-120 °C durante 10 minutos. Un ensayo mediante HPLC después de 10 minutos confirmó que la conversión fue fundamentalmente completa. El DMSO se eliminó mediante destilación a vacío (baño a 40 °C). El residuo se agitó con NaOH 0,5 N para proporcionar una disolución clara. La acidificación a pH 5,0 con HCl 1 N proporcionó ácido 10-propargil-4-desoxi-4-amino-10-desazapteroico (compuesto 5) en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 70%. La HPLC indicó que la pureza del producto en esta etapa fue de un 90%.

El compuesto 5 (225 mg, 0,65 mmol) se acopló con hidrocloreto de L-glutamato de dimetilo (137 mg, 0,65 mmol) mediante el uso del reactivo BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino) fosfonio (287 mg, 0,65 mmol, Aldrich Chemical Co.) en DMF (10 mL) que contenía trietilamina (148 mg, 1,46 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 20-25 °C y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se agitó con agua, y se recogió el producto bruto insoluble en agua y se secó a vacío. El producto bruto (350 mg) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con elución con CHCl₃-MeOH (10:1) que contenía trietilamina (0,25% en volumen) para recuperar 165 mg de éster dimetilico de 10-propargil-10-desazaaminopterina (compuesto 6, rendimiento del 50%) que fue homogéneo en CCF (CHCl₃-MeOH 5:1).

El compuesto 6 (165 mg, 0,326 mmol) se suspendió en 10 mL de MeOH con agitación al que se le añadieron 0,72 mL (0,72 meq) de NaOH 1 N. La agitación a temperatura ambiente continuó hasta que se disolvió tras unas cuantas horas. La disolución se mantuvo a 20-25 °C durante 8 horas, y después se diluyó con 10 mL de agua. La evaporación a presión reducida eliminó el metanol, y la disolución acuosa concentrada se dejó a 20-25 °C durante otras 24 horas. La HPLC demostró después que la hidrólisis del éster fue completa. La disolución acuosa clara se acidificó con ácido acético a pH 4,0 para precipitar 10-propargil-10-desazaaminopterina en forma de un sólido amarillo pálido. El producto recogido, lavado con agua y secado a vacío pesó 122 mg (rendimiento del 79%). Los ensayos mediante análisis elemental, RMN de protón y espectroscopía de masas fueron completamente coherentes con la estructura asignada. El análisis mediante HPLC indicó una pureza del 98%, y estableció que el producto no contenía 10-desazaaminopterina.

Ejemplo 2: Preparación de los diastereómeros PDX-10a y PDX-10b

Para preparar los diastereómeros de la presente descripción, se disolvieron 225 g del compuesto 6 racémico (preparado mediante el método mostrado en el Ejemplo 1) en la fase móvil (100% de etanol) a 3,1 g/l. Se usó agitación y calentamiento para disolver la alimentación. La disolución de alimentación se filtró a través de un filtro de

0,2 μm . El volumen de inyección en la columna quiral fue de 204 μl cada 23 minutos, con una gran fracción media recogida para asegurar una pureza quiral elevada. Las fracciones recogidas se evaporaron mediante el uso de un rotavapor de 20 L a 40 °C y 50 mbar. La columna fue CHIRALPAK AD 20 μm , 11 cm d.i. x 27 cm L (disponible de Daicel Chemical Industries Ltd., Japón); caudal de 400 ml/min, temperatura 30 °C, detección UV a 385 nm. La pureza del enantiómero fue del 97% o mayor; determinada mediante Chiralpak AD-H 4,6 mm D.I. x 250 mm, mediante el uso de una fase móvil 90/5/5 de etanol/metanol/alcohol isopropílico; 0,8 ml/min a 40 °C, detección a 260 nm. El Compuesto 6 resuelto (resuelto hasta el diastereómero R en C10 (Pico 2) y el diastereómero S en C10 (Pico 1)) se convirtió después en los diastereómeros individuales de PDX (Compuesto 7) como PDX-10b y PDX-10a, respectivamente, mediante los métodos discutidos en el Ejemplo 1.

10 Ejemplo 3: CI_{50} del racemato y de los diastereómeros en líneas celulares tumorales

Los agentes PDX, PDX-10a, PDX-10b se estudiaron por su actividad inhibitoria del crecimiento contra las líneas celulares tumorales humanas MDA-MB-435, SKBR-3 y NCI-H460. La inhibición del crecimiento se midió mediante el ensayo MTS después de tres horas de tratamiento continuo y una incubación de recuperación de setenta y dos horas. El propósito de estos estudios fue determinar la actividad citotóxica de los compuestos en las líneas celulares tumorales estudiadas.

Materiales y Métodos. La preparación de PDX-10a y PDX-10b se llevó a cabo como se discutió en los Ejemplos 1-2. Los compuestos de PDX se diluyeron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a una concentración de 20 mM. A partir de esta disolución, se hizo una disolución de reserva 2 mM mediante dilución con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Esta disolución de reserva 2 mM en 10% de DMSO/90% de PBS se usó para hacer concentraciones 2x de la serie de valoración en el medio de cultivo celular que se añadió a los cultivos celulares en una proporción 1:1 para hacer concentraciones 1x. Líneas celulares - Las líneas celulares tumorales humanas: MDA-MB-435 (melanoma), SKBR-3 (cáncer de mama) y NCI-H460 (cáncer de pulmón) se cultivaron en medio RPMI (RPMI; Nova Tech, Grand Island, NY) que contenía un diez por ciento de suero bovino fetal dializado (FBS; Nova Tech). Una vez que las células alcanzaron una confluencia del setenta por ciento, se tripsinizaron y se resuspendieron en un medio alternativo (RPMI que contenía un cinco por ciento de FBS dializado (Hyclone, Logan, UT). Un día antes del tratamiento (Día 0), los cultivos se suspendieron a una concentración de $1-7,5 \times 10^4$ células/ml, y se colocaron alícuotas de 100 μl en cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos a una concentración final de 1×10^3 - $7,5 \times 10^3$ células/pocillo. Las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C antes de la exposición a los agentes.

Agentes de Ensayo - Se preparó PDX racémico, y los diastereómeros individuales PDX-10a y PDX-10b como se describió anteriormente. Las células se trataron 24 horas tras la colocación en las placas (Día 1) con vehículo (medio) solo o los agentes de ensayo anteriores durante tres horas a concentraciones entre 3 μM y 10 μM .

Estudios con Pulso de un Único Agente - El tratamiento con los agentes de ensayo o los agentes estándar (controles) se inició 24 horas tras la colocación de las células en las placas (Día 1). Las células se incubaron a 37 °C con cada uno de los agentes de ensayo o un "quimiocóctel" (control positivo) que consistió en Etopósido 215 μM , Taxol 20 μM , Velcade 38,5 nM a la concentración final durante tres horas. Tras el tratamiento, se eliminó el fármaco, se añadieron los medios de cultivo, y las células se incubaron a 37 °C durante 72 horas. Tras la incubación, se cuantificó el número de células viables mediante el ensayo MTS descrito más adelante. Los experimentos se repitieron dos veces a las mismas concentraciones. Los resultados de estos estudios se usaron para calcular un valor de CI_{50} (la concentración del fármaco que inhibe el crecimiento celular un 50% respecto del vehículo) para cada compuesto. Se generaron valores de CI_{50} con el programa informático Prism.

Ensayo MTS - La viabilidad celular se determinó mediante el uso del ensayo MTS. Este procedimiento colorimétrico mide la conversión del reactivo MTS (una sal de tetrazolio) hasta formazano por las células vivas. La producción de formazano se cuantificó mediante la medida espectrofotométrica a 490 nm, y es proporcional al número de células viables. Para estos estudios, se cultivaron las células y se trataron como se indicó anteriormente. Al final del tratamiento, se añadieron 20 μl de MTS tetrazolio (1,9 mg/ml en PBS, pH 6,0) a las células durante 1 hora a 37 °C. Se midieron los valores de absorbancia (DO) mediante el uso de un lector de microplacas Dynex HD a una única longitud de onda de 490 nm.

Análisis de Datos - Se recogieron los datos de cada experimento y se expresaron como la DO_{490} frente al \log_{10} de la concentración del agente de ensayo. Mediante el uso del paquete de análisis estadístico del programa informático analítico Prism (GraphPad, San Diego, CA), se realizó un ajuste de curva no lineal que proporcionó la concentración inhibitoria del 50% del artículo de ensayo (CI_{50}).

Resultados y Discusión

Resultados y Discusión. Los agentes de ensayo PDX racémico, y los diastereómeros PDX-10a y PDX-10b, se ensayaron en las líneas celulares tumorales humanas MDA-MB-435, SKBR-3 y NCI-H460 mediante el uso del ensayo de viabilidad celular MTS como se describió anteriormente. Las células SKBR3 respondieron a PDX racémico, PDX-10a, y PDX-10b de una manera dependiente de la dosis con una CI_{50} igual a 27,1, 11,9 y 26,1 nM, respectivamente.

Las células MDA-MB435 respondieron de una manera dependiente de la dosis al agente de ensayo PDX, PDX-10a,

y PDX-10b con un valor de Cl_{50} de 128,7, 100 y 120,6 nM, respectivamente.

Las células NCI-H460 respondieron de una manera dependiente de la dosis al agente de ensayo PDX, PDX-10a, y PDX-10b con un valor de Cl_{50} de 100, 289 y 45,8 nM, respectivamente. En un ensayo repetido, los valores de Cl_{50} para PDX, PDX-10a, y PDX-10b fueron 124,3, 169,3, y 46,2 nM, respectivamente. Los datos para las líneas celulares CWR22-RV1 (próstata) se obtuvieron en experimentos diferentes, mediante el uso de los métodos descritos en la presente memoria, y se incluyen en la tabla siguiente.

	Cl_{50} de PDX (nM)	Cl_{50} de PDX-10a (nM)	Cl_{50} de PDX-10b (nM)
CWR22-RV1 (próstata)	8,3	13,3	8,5
SK-BR3 (mama)	27,1	11,9	26,1
MDA-MB-435 (melanoma)	129	100	121
NCI-H460 (pulmón)	100	289	45,8
NCI-H460 repetido	124	169	46,2
Cl_{50} = concentración que da como resultado un efecto citotóxico semimáximo, nM = nanomolar.			

Ejemplo 4. Estudios farmacocinéticos de PDX

Se desarrollaron y se validaron métodos bioanalíticos para la cuantificación de los 2 diastereómeros de C10 de pralatrexato (PDX-10a y PDX-10b) en plasma y orina humana, de rata y de perro. El método bioanalítico básico implica la extracción de PDX-10a y PDX-10b de la matriz mediante la utilización de cartuchos de extracción en fase sólida (SPE) de C18, seguido de la derivatización (metilación con cloruro de acetilo) de los diastereómeros para la detección de la separación. Los extractos derivatizados se inyectan en una columna de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) quiral para la cuantificación de cada diastereómero mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). El límite inferior de cuantificación (LLOQ) para ambos diastereómeros en matrices de plasma y orina fue de 0,5 ng/mL.

Parámetros Farmacocinéticos para los Diastereómeros: Los estudios preclínicos y clínicos mostraron diferencias dependientes de la especie en el aclaramiento de los dos diastereómeros de C10 de pralatrexato (véase la Tabla más adelante), y las ratas mostraron diferencias mínimas y los perros mostraron un aclaramiento 2 veces mayor de PDX-10b comparado con PDX-10a. En seres humanos, el aclaramiento de PDX-10b fue aproximadamente un 50% inferior para el aclaramiento renal (CL_{ren}) y el aclaramiento no renal (CL_{noren}). El aclaramiento inferior y el volumen de distribución ~ 2 veces inferior en el estado estacionario ($V_{d_{ss}}$) de PDX-10b son probablemente responsables de la exposición plasmática 2 veces mayor de PDX-10b en comparación con PDX-10a que se observa en los seres humanos. Sin embargo, los perfiles de concentración plasmática-tiempo para ambos diastereómeros descendió en paralelo, y la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2_{term}}$) para ambos diastereómeros fue prácticamente idéntica. Se desconoce la causa biológica para la estereoselectividad observada entre especies, pero puede ser debida a diferencias isoméricas en la unión a proteínas plasmáticas. También pueden contribuir las diferencias isoméricas en la distribución tisular y/o el transporte renal y hepatobiliar. Además, los datos de estudios *in vitro* en hepatocitos humanos y microsomas hepáticos mostraron que los diastereómeros individuales no estuvieron sujetos a un metabolismo significativo, y no se interconvirtieron.

Comparación de los Parámetros Farmacocinéticos de Pralatrexato Racémico entre Especies tras la Administración de Dosis Repetidas

	Rata (PDX-T-07034-R)		Perro (PDX-T-07054-D)		Humano (PDX-	
	Día 1	Día 85	Día 1	Día 281	C1D1	C1D6 o
dosis [mg/kg]	5	5	0,7	0,7	0,81	0,81
dosis [mg/m ²]	30	30	14	14	30	30
C_{max} [ng/mL] ^b	19.245	14.257	1.793	649	5.815	4.963
ABC_{∞} [ng/mL·min] ^b	292.162	270.127	93.812	80.369	267.854	211.555
CL_{tot} [mL/min] ^c	2,9 - 4,0	3,4-3,9	34-81	58-95	191 - 417	227 - 495
CL_{tot} respecto del PC ^d [mL/min/kg]	≈ 10	ND	4-10	ND	2-5	ND

Vd _{ss} [L] ^c	0,07 - 0,89	0,15-0,18	8-16	15-24	37 - 105	48 - 162
Vd _{ss} respecto del PC ^d [L/kg]	0,2 - 2,5	ND	0,9 - 1,9	ND	0,4 - 1,2	ND
t _{1/2} ^{term} [h] ^c	1-20	1 - 6	4,4-4,9	4,7-5,5	12-18	11-16

^a Datos de FC no compartimentales de pacientes con gran número de muestras (n = 10 [C1D1] y n = 6 [C1D6/C2D6])

^b Mezcla racémica (PDX-10a + PDX-10b), machos y hembras (media)

Intervalo de la media observada para machos y hembras y para PDX-10a y PDX-10b. Los valores estimados se calcularon mediante el uso del PC medio para machos y hembras; 0,35 kg para ratas, 8,5 kg para perros, y 85 kg para seres humanos (PC medio de una población de FC no compartimental de PDX-008)

C = ciclo, D = dosis, mg = miligramo, kg = kilogramo, m² = metro cuadrado, C_{max} = concentración máxima, ng = nanogramo, mL = mililitro, ABC_∞ = área bajo la curva hasta el infinito, min = minuto, CL_{tot} = aclaramiento total, PC = peso corporal, ND = no determinado, Vd_{ss} = volumen de distribución en el estado estacionario, L = litro, t_{1/2}^{term} = semivida terminal, h = hora

Se analizaron los parámetros farmacocinéticos (FC) de la población (POP) y los efectos de factores covariables (COV) para PDX-10a y PDX-10b tras la administración de PDX racémico en pacientes de cáncer. Se combinaron los datos FC POP de 3 estudios: 1) un estudio de fase 1 en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico con dosis intravenosas (IV) de 150-325 mg/m², 2) un estudio de fase 1 en pacientes de cáncer avanzado con dosis IV de 80-140 mg/m² más un taxano, y 3) un estudio de fase 2 en pacientes con PTCL recidivante o resistente a una dosis de 30 mg/m²/semana IV. Los datos FC POP para cada diastereómero se analizaron mediante el uso de una modelización no lineal de efectos mixtos con una estimación condicional de primer orden. La cualificación del modelo incluyó comprobaciones predictivas y por el método Bootstrap no paramétrico. Resultados: La base de datos de FC POP estuvo compuesta de 154 pacientes (94 hombres y 60 mujeres, edades 21-85 años, pesos 42,9-158 kg), que aportaron 1176 concentraciones plasmáticas de PDX-10a y 1173 de PDX-10b. Los datos de FC POP para PDX-10a y PDX-10b se describieron mediante modelos de 3 compartimentos (CMT) parametrizados como aclaramiento (CL), volúmenes para los CMT 1, 2, y 3, y 1º y 2º CLs inter-CMT, con las estimaciones de parámetros para PDX-10a: 35,0 L/hr, 11,0 L, 9,71 L, 50,6 L, 6,97 L/h, 1,43 L/h, y PDX-10b: 17,2 L/hr, 8,89 L, 6,79 L, 12,65 L, 5,53 L/h, y 0,601 L/h, respectivamente. El CL de PDX-10a y PDX-10b se redujo en 0,13 y 0,08 L/h por una reducción de 1 mL/min en el aclaramiento de creatinina. Otros hallazgos COV fueron similares para PDX-10a y PDX-10b.

Ejemplo 5: Ensayos de citotoxicidad *in vitro* en líneas celulares de tumores sólidos y hematológicos

Se pueden ensayar líneas celulares de cáncer adicionales de acuerdo con los métodos resumidos en el Ejemplo 3. Las líneas celulares de cáncer para el linfoma de células T, mieloma múltiple, neoplasias malignas hematológicas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer ovárico, y osteosarcoma se ensayan con PDX-10a y PDX-10b. Los diastereómeros respectivos tienen una actividad diferencial, PDX-10a muestra una actividad incrementada respecto de PDX racémico y/o PDX-10b en ciertas líneas celulares, y PDX-10b muestra una actividad incrementada respecto de PDX racémico y/o PDX-10a en otras líneas celulares.

Ejemplo 6: Modelos de xenoinjerto *in vivo* con tumores sólidos y linfomas

Se inoculan de manera subcutánea células tumorales adecuadas a ratones hembra atímicos en el flanco derecho como se discutió en el Ejemplo 5 para establecer el xenotrasplante. El volumen tumoral y los pesos corporales se monitorizan dos veces a la semana. Una vez que el tumor establecido alcanza 75 - 150 mm³, los ratones se asignan de manera aleatoria a un grupo de tratamiento con control, PDX racémico, PDX-10a, o PDX-10b. Los tratamientos se administran mediante inyección IP. Se administra solución salina tamponada con fosfato como vehículo de control. Los diastereómeros respectivos pueden tener una actividad diferencial, PDX-10a muestra una actividad incrementada respecto de PDX racémico y/o PDX-10b para ciertos explantes, y PDX-10b muestra una actividad incrementada respecto de PDX racémico y/o PDX-10a para otros explantes.

Ejemplo 7: Formulación Oral - Comprimidos

Cada comprimido contiene PDX-10a y/o PDX-10b sódico (ingrediente activo) en una cantidad equivalente a la cantidad marcada de PDX-10a o PDX-10b sustancialmente puro, y contiene los siguientes ingredientes inactivos: lactosa anhidra, crospovidona, hidroxipropil metilcelulosa, estearato magnésico, celulosa microcristalina, polietilén glicol, polisorbato 80, almidón pregelatinizado, carbonato sódico monohidrato, talco y dióxido de titanio. Las cantidades de ingrediente activo por comprimido son 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, o 10 mg.

El ingrediente activo se mezcla con los otros ingredientes hasta que se forma una mezcla uniforme. Se mezcla uno o más de los otros ingredientes con agua para formar una pasta. Esto se mezcla después hasta que se obtienen

gránulos uniformes. Los gránulos se tamizan por medio de un molino adecuado mediante el uso de un tamiz de acero inoxidable de 6,3 mm. Los gránulos molidos se secan en un horno de secado adecuado y se muelen por medio de un molino adecuado de nuevo. La mezcla resultante se comprime en comprimidos de la forma, grosor, dureza y desintegración deseados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 10-propargil-10-desazaaminopterina o una sal de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el uso en un método para tratar el cáncer de pulmón en un ser humano, en el que el diastereómero ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o una sal del mismo está en una cantidad mayor del 90% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-desazaaminopterina o la sal de la misma.
2. La composición para el uso según la reivindicación 1, en la que la sal del mismo es una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de a) sales preparadas a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables; b) sales preparadas a partir de bases inorgánicas o bases orgánicas; y c) sales de sodio.
- 10 3. La composición para el uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicha composición se formula para la administración oral o intravenosa.
4. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición se administra de manera oral o intravenosa.
- 15 5. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición se administra semanalmente; o bisemanalmente y de manera intravenosa.
6. La composición para el uso según la reivindicación 5, en la que el compuesto se administra a) semanalmente en una cantidad de 30 mg/m² por dosis; b) semanalmente en una cantidad de 10 a 150 mg/m² por dosis; c) bisemanalmente y de manera intravenosa en una cantidad de 100 a 275 mg/m² por dosis; o d) bisemanalmente y de manera intravenosa en una cantidad de 10 a 275 mg/m² por dosis.
- 20 7. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el compuesto se administra en uno o más ciclos, y cada ciclo comprende la administración una vez a la semana durante seis semanas en una cantidad de 30 a 150 mg/m² por dosis, seguido de un descanso de una semana.
8. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además la complementación con ácido fólico y vitamina B₁₂.
- 25 9. La composición para el uso según la reivindicación 8, en la que
 - i) la complementación con ácido fólico es 1 mg/m² al día comenzando 1 semana antes del tratamiento, o 1 mg perioral al día no basado en el ASC; y
 - ii) la complementación con vitamina B₁₂ es a) 1 mg/m² al mes; o b) 1 mg, no basado en el ASC, de manera intramuscular cada 8-10 semanas; o (c) 1 mg perioral al día no basado en el ASC.
- 30 10. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el compuesto se administra en una cantidad de 0,25 a 6,9 mg/kg por dosis.
11. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el compuesto se administra en una cantidad de 0,25 a 4 mg/kg por dosis.
- 35 12. El uso del compuesto 10-propargil-10-desazaaminopterina o una sal de la misma que comprende el diastereómero ácido (2S)-2-[[4-[(1R)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico o una sal del mismo en una cantidad mayor del 90% en peso de la cantidad total de 10-propargil-10-desazaaminopterina o una sal de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer de pulmón en un ser humano.
- 40 13. El uso según la reivindicación 12, en el que la sal del mismo es una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de a) sales preparadas a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables; b) sales preparadas a partir de bases inorgánicas o bases orgánicas; y c) sales de sodio.

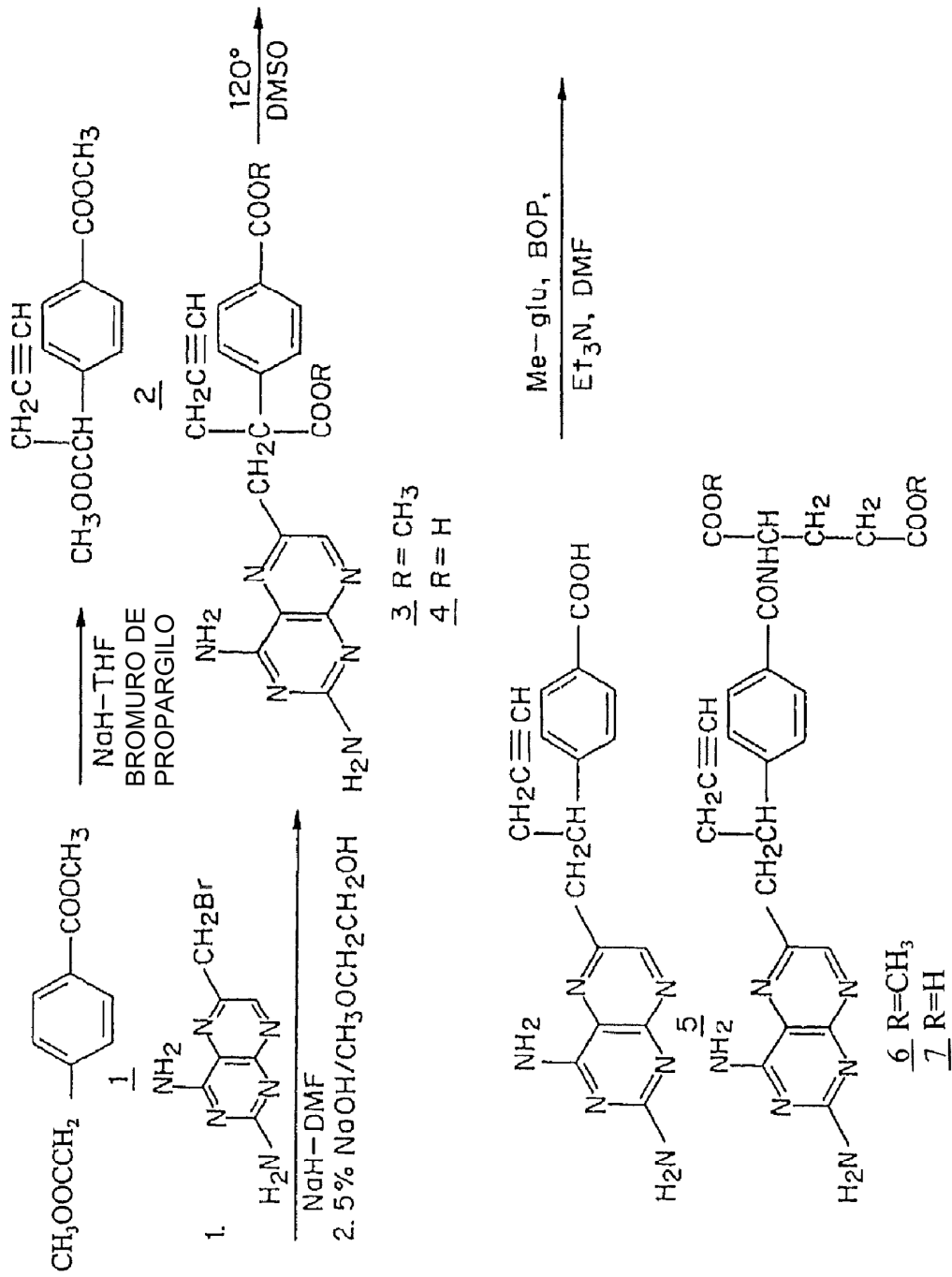


FIGURA 1