

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 989**

51 Int. Cl.:

C07D 239/88 (2006.01)

C07D 239/93 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 15166141 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2947072**

54 Título: **1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ol)isoxazol-3-il)urea como modulador de quinasas RAF en el tratamiento de enfermedades del cáncer**

30 Prioridad:

17.03.2008 US 69763 P

31.10.2008 US 110508 P

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

04.05.2017

73 Titular/es:

AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)

4215 Sorrento Valley Boulevard

San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

ABRAHAM, SUNNY;

BHAGWAT, SHRIPAD, S.;

CAMPBELL, BRIAN, T.;

CHAO, QI;

FARAONI, RAFFAELLA;

HOLLADAY, MARK, W.;

LAI, ANDILIY, G.;

ROWBOTTOM, MARTIN, W.;

SETTI, EDUARDO y

SPRANKLE, KELLY, G.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 610 989 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).

1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ol)isoxazol-3-il)urea como modulador de quinasas RAF en el tratamiento de enfermedades del cáncer.

Descripción

En la presente se proporcionan compuestos que son moduladores de las quinasas RAF, incluyendo la quinasa BRAF, composiciones que comprenden los compuestos y los compuestos para utilizar en la modulación de una actividad de la quinasa BRAF. Los compuestos proporcionados son útiles en el tratamiento, prevención, o mejora de una enfermedad o trastorno relacionado con la RAF, incluyendo la quinasa BRAF, su actividad o uno o más de sus síntomas.

ANTECEDENTES

Las quinasas proteínas (PKs) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos de hidróxilo sobre los residuos de tirosina, serina o treonina de las proteínas. Las proteínas quinasas actúan principalmente como receptores de factores de crecimiento y desempeñan un papel central en las vías de transducción de señal, regulando un número de funciones celulares, tales como el ciclo celular, el crecimiento celular, la diferenciación celular y la muerte celular.

Una importante vía de transducción de señal es la vía activada por mitógenos de la proteína quinasa (MAPK). La vía de señalización MAPK es responsable de la regulación del crecimiento celular, la diferenciación, la proliferación y la supervivencia y su desregulación está implicada en un amplio espectro de cáncer. (Hoshino, et al., *Oncogene*, 1999, 18, 813-822)

La vía de señalización MAPK es una de las múltiples vías de señalización activadas por RAS vinculada a GTP. Inicialmente, los estímulos extracelulares tales como mitógenos, hormonas o neurotransmisores inducen la dimerización de la quinasa tirosina del receptor, lo que conlleva mayores niveles de RAS vinculada a GTP. La RAS activada dimerizada la quinasa RAF a la membrana plasmática, por medio de la cual la RAF se activa mediante autofosforilación o fosforilación por otras quinasas. La activación de la RAF inicia la cascada de fosforilación por la vía MEK/ERK, donde la RAF activada fosforila y activa MEK1/2, que a su vez se fosforila y activa ERK (o quinasa regulada por señal extracelular, también denominada p44/42 MAPK) que a su vez fosforila una serie de objetivos, incluyendo factores de transcripción nuclear que conducen a cambios en la expresión génica.

RAF es una familia de quinasas de serina/treonina que comprende tres isoformas denominadas ARAF, BRAF y FARC (también denominada raf-1). BRAF es en la actualidad una diana terapéutica del cáncer, debido a que las mutaciones en el gen BRAF se encuentran entre las más comunes en el cáncer (Haluska, et al, *Clin Cancer Res* 2006, 12 (7 Pt 2), 2301s-2307s;. Ikediobi, et al. , *Mol. Cancer Ther.* 2006 5(11), 2606-2612; Greenman, et al., *Nature* 2007 226(7132), 153-158). Se ha descubierto que la mayoría de BRAF mutantes presentan una actividad elevada de quinasa tal como se mide por los niveles de MEK fosforilada o ERK encontrada endógenamente en células COS (Wan et al. *Cell* 2004 116, 855-867). Se han identificado mutaciones de BRAF en aproximadamente el 7% de todos los cánceres conocidos, incluyendo 27-70% de melanoma (Davies et al. *Nature*, 2002 417, 949-954), 42-50% de carcinoma papilar de tiroides, 36-53% de cánceres colorrectales, y 22.5% de canceromas serosos de ovario y, en menor medida, en cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, adenocarcinoma de Barret, gliomas incluyendo ependimomas y cáncer de pulmón, incluyendo 1-2% de cáncer de pulmón de células no pequeñas (Ver Davies et al. *Nature*, 2002, 417, 949-954; Garnett and Marais, *Cancer Cell*, 2004 6, 313-319; Ouyang et al. *Clin Cancer Res* 2006 12(6), 1785-1793; Melillo, et al., *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 1068-1081; Wilhelm, et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006 5, 835-844; y Ji et al. *Cancer Res* 2007 67(10), 4933-4939). Se han identificado más de cuarenta diferentes mutaciones de sentido erróneo de BRAF, pero entre ellas, la mutación V600E, ha sido la más predominante (Fecher, et al., *J. Clin. Oncología* 2007, 25 (12), 1606-1620), lo que representa casi el 90% de las mutaciones en melanoma y cáncer de tiroides y una alta proporción en cáncer colorrectal, lo que hace que esta mutación sea un objetivo particularmente atractivo para la terapia molecular. Un estudio de las estructuras cristalinas de tipo salvaje y mutantes V600 sugiere que la sustitución en la posición 600 desestabiliza la conformación inactiva de la enzima (Wan *et al. Op cit.*). Sin embargo, la mutación V600E es relativamente poco frecuente en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, que es más probable que no esté asociada con mutaciones de sentido erróneo no V600E BRAF (Brose et al. *Cancer Res.*, 2002 62, 6997-7000). Otras mutaciones de sentido erróneo no V600E BRAF también están implicados en melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de ovario, leucemia incluyendo leucemia linfoblástica aguda (ALL), linfoma no-Hodgkin, adenocarcinoma de Barret, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de tiroides y cáncer de endometrio (Garnett y Marais, *op. cit.*).

La eficacia *en vivo* ha sido demostrada por los inhibidores BRAF NVP-AAL881-NX (también AAL881) y NVP-LT613-AG-8 (LBT613) en modelos de xenoinjertos tumorales de ratón utilizando líneas celulares humanas (Ver, uyang *et al., Op. Cit.*). Los estudios preclínicos han demostrado también que la inhibición de BRAF por siRNA o por el inhibidor Sorafenib de la quinasa RAF de molécula pequeña ha resultado en una disminución en el crecimiento tumoral o la metástasis en animales (Sharma et al. *Cancer Res.*, 2005, 65(6), 2412-2421; Sharma et al.

Cancer Res., 2006, (66)16, 8200-8209). Los inhibidores de RAF utilizados en ensayos clínicos incluyen oligonucleótidos antisentido contra FARC como ISIS 5132 y LEraFAON e inhibidores BRAF de moléculas pequeñas como BAY 43-9006 (Sorafenib), Raf-265 (anteriormente CHIR-265, Novartis), PLX-4032 (Plexxikon) y XL281 Exelixis).

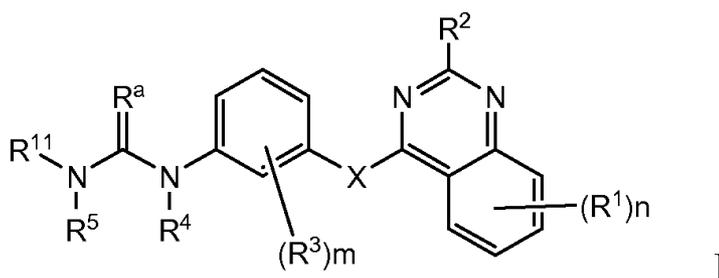
Aunque la mayoría de las mutaciones BRAF están activando las mutaciones, se han identificado mutantes que tienen actividad quinasa alterada, y han demostrado que estimulan la actividad de ERK, presumiblemente a través de la captación de CRAF (Wan *op cit.*). Por lo tanto, CRAF representa otro objetivo para el tratamiento de enfermedades asociadas con este subconjunto particular de mutantes BRAF.

Aparte del cáncer, la vía de señalización MAPK(Raf-MEK-ERK) podría proporcionar objetivos para la inflamación y enfermedades inflamatorias. Se sabe que la vía MAPK controla la supervivencia celular y la apoptosis de células inflamatorias tales como basófilos, macrófagos, neutrófilos y monocitos (Ver Dong et al., Annu.Rev. Immunol., 2002, 20, 55-72; Johnson, et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2005, 9, 325-331; R. Herrera and J. S. Sebolt-Leopold, Trends Mol. Med., 2002, 8, S27-S3; and Kyriakis et al., Physiol. Rev., 2002, 81, 807-869). En el modelo de rata de pleuresia inducido por carragenina, se ha demostrado que el PD98059 inhibidor de Erk1/2 inhibe la liberación de citoquina eosinofílica proinflamatoria aumentando la tasa de apoptosis de neutrófilos y disminuyendo de ese modo el número de macrófagos y neutrófilos que perpetúan la respuesta inflamatoria (Sawatzky et al., Am J Pathol 2006, 168 (1), 33-41). Por lo tanto, es posible que uno de los efectos derivados de la inhibición de RAF podría ser la resolución de una respuesta inflamatoria y los inhibidores de BRAF podrían ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos del sistema inmune, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (Ver Stanton et al. Dev. Biol. 2003 263, 165-175, Hofman et al. Curr. Drug Targets. Inflamm. Allergy 2004 2,1-9).

Dada la multitud de enfermedades atribuidas a la desregulación de la señalización MAPK, existe una necesidad constante de proporcionar nuevas clases de compuestos que sean útiles como inhibidores de enzimas en la vía de señalización MAPK, como se discute en el presente documento.

RESUMEN

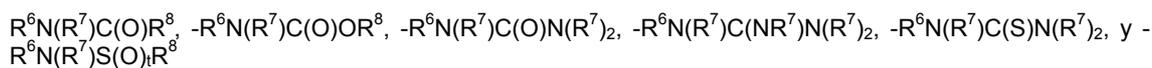
En el presente documento se proporciona el compuesto de la reivindicación 1, que es 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ol)isoxazol-3-il)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, latrato o hidrato del mismo. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en este documento tiene actividad como modulador de la quinasa RAF, incluyendo la quinasa BRAF. El compuesto es útil en tratamientos médicos, composiciones farmacéuticas y métodos para modular la actividad de la quinasa RAF, incluyendo la quinasa BRAF, como formas de tipo salvaje y/o mutadas de quinasa BRAF. Además, se incluyen los compuestos de la fórmula (I):



o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o clatratos del mismo, donde

X_a es O, S(O)_i;
 R^a es O o S;
 R¹ se selecciona como sigue:

- i) cada R¹ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halo, nitro, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalkilalkilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo -R⁶OR⁷, -R⁶SR⁷, -R⁶S(O)_iR⁸, -R⁶N(R⁷)₂, -R⁶OR⁹OR⁷, -R⁶OR⁹SR⁷, -R⁶OR⁹S(O)_iR⁸, -R⁶OR⁹S(O)_iN(R⁷)₂, -R⁶OR⁹N(R⁷)₂, -R⁶SR⁹OR⁷, -R⁶SR⁹SR⁷, -R⁶SR⁹N(R⁷)₂, -R⁶N(R⁷)R⁹N(R⁷)₂, -R⁶N(R⁷)R⁹OR⁷, -R⁶N(R⁷)R⁹SR⁷, -R⁶CN, -R⁶C(O)R⁷, -R⁶C(O)OR⁷, -R⁶C(O)OR⁹OR⁷, -R⁶C(O)N(R⁷)₂, -R⁶C(O)N(R⁷)OR⁷, -R⁶C(NR⁷)N(R⁷)₂, -R⁶C(O)N(R⁷)R⁹N(R⁷)₂, -R⁶C(O)N(R⁷)R⁹OR⁷, -R⁶C(O)N(R⁷)R⁹SR⁷, -R⁶C(O)SR⁸, -R⁶S(O)_iOR⁷, -R⁶S(O)_iN(R⁷)₂, -R⁶S(O)_iN(R⁷)N(R⁷)₂, -R⁶S(O)_iN(R⁷)N=C(R⁷)₂, -R⁶S(O)_iN(R⁷)C(O)R⁸, -R⁶S(O)_iN(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -R⁶S(O)_iN(R⁷)C(NR⁷)N(R⁷)₂, -R⁶OC(O)N(R⁷)₂, -



o
ii) cualquiera de los dos grupos adyacentes R^1 forman juntos un grupo alquilendioxi;

5 cada R^6 es independientemente un enlace directo, cadena de alquileo o cadena de alquenileno;
cada R^7 se selecciona independientemente entre (i) o (ii) a continuación:

10 (i) cada R^7 se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, o
(ii) dos grupos R^7 , junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo;

15 cada R^8 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroaralquilo;
cada R^9 es independientemente una cadena de alquileo o una cadena de alquenileno;
 R^2 es hidrógeno, halo, alquilo, amino o alquilamino;
 R^3 es halo o alquilo;
 R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente como sigue:

20 a) R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo, o
b) R^4 y R^5 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido con oxo;

R^{11} es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

m es un número entero comprendido entre 0 y 4,

25 n es un número entero comprendido entre 0 y 4,

t es un número entero comprendido entre 0 y 2; y

30 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ y R^{11} se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Q^1 , donde Q^1 es nitro, halo, azido, ciano, oxo, tioxo, imino, alquil, alquenil, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uOR^uOR^x$, $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)SR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$, $-R^uOC(J)R^x$, $-R^uOC(J)OR^x$, $-R^uOC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uOC(J)SR^x$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^x)C(J)SR^x$, $-R^uSi(R^w)_3$, $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$, $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$, $-R^uN(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_2N(R^y)(R^z)$, $-R^uP(O)(R^v)_2$, $-R^uOP(O)(R^v)_2$, $-R^uC(J)N(R^x)S(O)_2R^w$, $-R^uC(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$, $R^uC(R^x)=N(OR^x)$ and $-R^uC(R^x)=NN(R^y)(R^z)$,

35 cuando Q^1 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada Q^1 está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi,

cuando Q^1 es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cada Q^1 está opcionalmente sustituido con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, hidroxilo, oxo o ciano,

40 cada R^u es independientemente alquileo o un enlace directo;

cada R^v es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxilo, $-OR^x$ o $-N(R^y)(R^z)$;

45 R^w es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

cada R^x es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

50 cada R^y y R^z se seleccionan independientemente entre (i) o (ii) a continuación:

(i) R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo, o(ii) R^y y R^z , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo; y

55 J is O, NR^x o S.

En una forma de realización, el compuesto aquí incluido es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en este documento es un solvato del compuesto de la reivindicación 1. En una forma de realización, el compuesto proporcionado en este documento es un hidrato del compuesto de la reivindicación 1

60 También se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para la administración mediante una ruta y medios apropiados que contienen concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos proporcionados en este documento, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, e hidratos de los mismos, y que comprenden opcionalmente al menos un portador farmacéutico.

Dichas composiciones farmacéuticas proporcionan las cantidades eficaces para el tratamiento, prevención, o mejora de enfermedades o trastornos modulados o de otra manera afectados por quinasas RAF, incluyendo la quinasa BRAF, o uno o más síntomas o causas de las mismas. Tales enfermedades o trastornos incluyen, entre otras: cánceres, incluyendo el melanoma, carcinoma de tiroides papilar, colorrectal, de ovario, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, adenocarcinoma de Barret, glioma (incluyendo ependimoma), cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de cabeza y cuello, leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin; y enfermedades inflamatorias o relacionadas con el sistema inmunológico, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis múltiple MS), tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, psoriasis, rinitis alérgica, asma y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

También se incluyen en este documento terapias de combinación utilizando uno o más de los compuestos o composiciones proporcionados en este documento, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos, en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento.

En una forma de realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen uno o más agentes quimioterapéuticos, agentes anti-proliferativos, agentes anti-inflamatorios, agentes inmunomoduladores o agentes inmunosupresores.

Los compuestos o composiciones proporcionados en este documento, o sales aceptados farmacéuticamente, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos, se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en este documento y uno o más de los agentes anteriores.

En ciertas realizaciones, en este documento se incluye el uso de los compuestos aquí mencionados en métodos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno modulados o de otra manera afectados por quinasas RAF, incluyendo la quinasa BRAF, como la quinasa BRAF de tipo salvaje y/o mutante, o uno o más síntomas o causas de los mismos. En la práctica de los métodos, se administran cantidades efectivas de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente eficaces de los compuestos (que se formulan para la administración sistémica, incluyendo parenteral, oral, intravenosa, o para la aplicación local o tópica) a un individuo que muestra los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar. Las cantidades son eficaces para mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno.

Además se proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas. Opcionalmente asociada con dicho(s) recipiente(s) puede incluirse una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, que refleje la aprobación de la agencia de la fabricación para el uso de la venta para la administración humana. El paquete o kit puede estar marcado con información sobre el modo de administración, la secuencia de administración del fármaco (por ejemplo, por separado, secuencial o simultáneamente), o información similar.

Estos y otros aspectos de la materia aquí descrita serán evidentes por referencia a la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se proporcionan compuestos de la reivindicación 1 que tienen actividad como moduladores de quinasa RAF, incluyendo quinasa BRAF. Además se indica el uso de los compuestos de la reivindicación 1 en procedimientos de tratamiento, prevención o mejora de enfermedades moduladas por quinasas RAF, incluyendo quinasa BRA, y composiciones farmacéuticas y formas de dosificación útiles para tales métodos. Los métodos y composiciones se describen en detalle en las siguientes secciones.

A. DEFINICIONES

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto ordinario en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan por referencia en su totalidad. En el caso de que existan varias definiciones para un término en el presente documento, prevalecerán los indicados en esta sección, salvo que se indique lo contrario.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturación, incluyendo de uno a diez átomos de carbono, y unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso -propilo), n butilo, n-

pentilo, 1,1-dimetiletilo (t -butilo), y similares.

"Alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo o un doble enlace, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.

"Alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, que tiene de dos a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por una enlace sencillo o un enlace triple, por ejemplo, etinilo, prop-1-inil, pero-1-inil, pent-1-inil, pent-3-inil y similares.

"Alquileo" y "cadena de alquileo" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquileo puede estar unida al resto de la molécula a través de cualquiera de los dos átomos de carbono dentro de la cadena.

"Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a un radical divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de dos a ocho átomos de carbono, en el que la insaturación está presente sólo como dobles enlaces y en el que el doble enlace puede existir entre dos átomos de carbono en la cadena, por ejemplo, etenileno, prop-1-enileno, but-2-enileno y similares. La cadena de alquileo puede estar unida al resto de la molécula a través de cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena.

"Alcoxi" se refiere al radical que tiene la fórmula -OR donde R es alquilo o haloalquilo. Un "alcoxi opcionalmente sustituido" se refiere al radical que tiene la fórmula -OR donde R es un alquilo opcionalmente sustituido, tal y como se define en el presente documento.

"Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a un radical divalente no saturado de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de dos a ocho átomos de carbono, en el que la insaturación está presente sólo como triples enlaces y en los que el triple enlace puede existir entre dos átomos de carbono en la cadena, por ejemplo, etinileno, Propie-1-inileno, but-2-inileno, pent-1-inileno, pent-3-inileno y similares. La cadena de alquinileno puede estar unida al resto de la molécula a través de cualquiera de los dos átomos de carbono dentro de la cadena.

"Amino" se refiere a un radical que tiene la fórmula -NR'R "en donde R 'y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo. Un "amino opcionalmente sustituido" se refiere a un radical que tiene la fórmula -NR'R "en donde uno o ambos R 'y R" son alquilo opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

"Ariilo" se refiere a un radical de sistema de anillo carbocíclico, incluyendo sistemas monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos C₆ -C₁₈, donde al menos uno de los anillos es aromático. El ariilo puede ser totalmente aromático, por ejemplo fenilo, naftilo, antraceno, acenaftileno, azuleno, fluoreno, indenilo y pirenilo. El ariilo puede contener también un anillo aromático en combinación con un anillo no aromático, por ejemplo acenafteno, indeno, y fluoreno.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_aR_b donde R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido por R_b, un radical ariilo, como se define anteriormente, por ejemplo, bencilo. Tanto los radicales alquilo y ariilo pueden estar opcionalmente sustituidos, como se define en el presente documento.

"Aralcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_aR_b donde -R_aR_b es un radical aralquilo como se ha definido anteriormente. Tanto los radicales alquilo y ariilo pueden estar opcionalmente sustituidos, como se define en el presente documento.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico monovalente estable o radical que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono de hidrocarburo bicíclico, y que está saturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, norbornano, norborneno, adamantilo, biciclo [2,2,2] octano y similares.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_aR_d donde -R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. El radical alquilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos comose define en el presente documento.

"Halo", "halógeno" o "haluro" se refiere a F, Cl, Br o I.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en ciertas realizaciones, un grupo alquilo C₁₋₄ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometilo, trifluorometilo 1-cloro-2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoropropilo, 2-fluoropropan-2-ilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,3-difluoro-2- metilpropilo, (trifluorometil) ciclopropilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo.

"Haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Dichos grupos incluyen, entre otros, 1-cloro-2-fluoroetenilo.

"Heterociclilo" se refiere a radical de anillo de 3 a 15 miembros no aromático que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En una forma de realización, el radical de sistema de anillo heterocíclico puede ser un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico o sistema de anillo tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno o azufre en el radical del sistema de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. El sistema de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que resulta en la creación de un compuesto estable. Entre los ejemplos de radicales heterocíclicos se incluyen morfolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

"Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico, un radical heterociclilo, como se ha definido anteriormente, que es aromático, en ciertas formas de realización, de aproximadamente 5 a 20 miembros donde uno o más, en una forma de realización, de 1 a 5 de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo, entre otros, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno. El radical heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que resulta en la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales radicales heteroarilos incluyen, entre otros: acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, benzisoxazinil, benzo [4,6] imidazo [1,2-a] piridinilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotilofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β carbolinilo, carbazolilo, cinno-linilo, dibenzofuranilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolilo, isobenzotienilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, nonilo oxazolidi-, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, sazinilo fenar-, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, ridinil pi-, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo y triazolilo.

En ciertas formas de realización, los radicales heterocíclicos o heteroarilos incluyen, entre otros: acridinilo, azepinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, benzoisoxazolilo, benzisoxazinilo, benzo [4,6] imidazo [1,2-a] piridinilo, benzodioxanilo, benzo- dioxolilo, benzofuranonilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, carbolinilo β , carbazolilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, nil furano-, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinil, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, droindolil octahi-, octahidroisoindolilo, oxadiazolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenathrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, eridinilo Pip, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, piri midilino, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, furanilo tetrahidro-, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrazolilo, thiadiazolopirimidinilo, tiadiazolilo, ti- amorfolinilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y 1, 3,5-tritiano.

"Heteroaralquilo" se refiere al radical de la fórmula -R_aR_f donde R_a es un radical alquilo como se define anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se define aquí. El radical alquilo y el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_aR_e en la que R es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se define aquí, donde el radical alquilo R puede adjuntar un átomo de carbono o el heteroátomo del radical heterociclilo R_e. El radical alquilo y el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define aquí.

"IC₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, como el crecimiento o la proliferación celular medida a través de cualquier ensayo in vitro o basado en células descrito en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario expresamente en las especificaciones, se entiende que la sustitución puede producirse en cualquier átomo del grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

5 "Oxo" se refiere a = O.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de amina, tales como, por ejemplo, N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-benzilfenetilamina, 1-para-clorobenzilo-2-pirrolidin-1'-ilmetil-benzimidazole, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinos, incluyendo, entre otros, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, por ejemplo zinc; y otras sales metálicas, tales como, por ejemplo fosfato hidrógeno de sodio y fosfato disódico; y también incluyendo, entre otros, sales de ácidos minerales, tales como clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos.

20 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en este documento o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

25 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en este documento. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, disódico monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

30 "Sulfuro" se refiere al radical que tiene la fórmula -SR donde R es un grupo alquilo o haloalquilo. Un "sulfuro opcionalmente sustituido" se refiere al radical que tiene la fórmula -SR donde R es un alquilo opcionalmente sustituido, tal y como se define en el presente documento.

35 En la presente memoria, "sustancialmente puro" significa suficientemente homogéneo para aparecer libre de impurezas fácilmente detectables, determinado por métodos estándar de análisis, tales como la cromatografía en capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masas (MS), utilizados por los expertos en la técnica para evaluar tal pureza, o suficientemente puro de tal manera que una purificación adicional no alteraría de forma detectable las propiedades físicas y químicas, tales como las actividades enzimáticas y biológicas de la sustancia. Los métodos para la purificación de los compuestos para producir compuestos sustancialmente químicamente puros son conocidos por los expertos en la técnica. Un compuesto sustancialmente químicamente puro puede, sin embargo, ser una mezcla de estereoisómeros. En tales casos, una purificación adicional podría aumentar la actividad específica del compuesto.

40 A menos que se indique específicamente lo contrario, donde un compuesto puede asumir formas tautómeras alternativas, o formas estereoisoméricas y regioisómeras alternativas, todos los isómeros alternativos se contemplarán dentro del alcance de la presente reivindicación. Por ejemplo, cuando un compuesto se describe como incluyendo una de las dos formas tautoméricas, los dos tautómeros deberán ser abarcados en el presente documento.

45 Por lo tanto, los compuestos proporcionados en este documento pueden ser enantioméricamente puros, o ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas. En el caso de residuos de aminoácidos, dichos residuos pueden ser de cualquier forma, L- o D-. La configuración para los residuos de aminoácidos de origen natural es generalmente L. Cuando no se especifica el residuo es la forma L. Como se usa en este documento, el término "aminoácido" se refiere a alfa aminoácidos, que son racémicos, o cualquiera de las configuraciones D- o L-. La designación "d" que precede a una designación de aminoácidos (por ejemplo., dAla, dSer, dVal, etc) se refiere al isómero D del aminoácido. La designación "dl" que precede a una designación de aminoácidos (por ejemplo., dlPip) se refiere a una mezcla de los isómeros L- y D- de los aminoácidos. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos proporcionados en este documento pueden sufrir epimerización in vivo. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que se someten a epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S).

60 Debe entenderse que los compuestos proporcionados en este documento pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden ser de configuración (S) o (R) o, o pueden ser una mezcla de las mismas.

Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) - y (S) -, o (D) - y (L) se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase inversa.

65 Tal como se utiliza aquí, el término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" denota que el

compuesto comprende más de 75% en peso, más de 80% en peso, más de 85% en peso, más de 90% en peso , más de 91% en peso, más de 92% en peso, más de 93% en peso, más de 94% en peso, más de 95% en peso, más de 96% en peso, más de 97% en peso, más de 98% en peso, más de 98,5% en peso, más de 99% en peso, más de 99,2% en peso, más de 99,5% en peso, más de 99,6% en peso, más de 99,7% en peso, más de 99,8% en peso o más de 99,9% en peso, del enantiómero deseado.

Cuando no se especifica el número de un sustituyente determinado (por ejemplo., Haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos.

En la presente descripción, si hay alguna discrepancia entre un nombre químico y la estructura química, prevalece la estructura. En el presente documento, "composición isotópica" hace referencia a la cantidad de cada isótopo presente por un átomo dado, y "composición isotópica natural" se refiere a la composición o la abundancia isotópica natural de un átomo dado. Los átomos que contienen su composición isotópica natural también pueden ser mencionados en el presente documento como "átomos no enriquecidos". A menos que se indique lo contrario, los átomos de los compuestos nombrados en el presente documento están destinados a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designe específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la composición tiene hidrógeno en su composición isotópica natural.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, "isotópicamente enriquecido" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. "Isotópicamente enriquecido" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta a la composición isotópica natural de ese átomo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria "enriquecimiento isotópico" se refiere al porcentaje de incorporación de una cantidad de un isótopo específico en un átomo determinado en una molécula en el lugar de la abundancia isotópica natural de ese átomo. Por ejemplo, el enriquecimiento de deuterio 1% en una posición dada significa que un 1% de las moléculas en una muestra determinada contiene deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución natural de deuterio es de aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento de deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecida es de aproximadamente 0,0156%. El enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto normal en la técnica, incluyendo espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

"Agentes anticancerígenos" se refiere a los anti-metabolitos (por ejemplo, 5-fluoro-uracilo, metotrexato, fludarabina), agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel, docetaxel), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosurea e hidroxurea), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216 o satraplatin, CI-973), antraciclinas (por ejemplo, doxubicin, daunorrubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, idarrubicina, adriamicina, daunomicina), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido, camptotecinas), agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, Sutent® y bevacizumab) o cualesquiera otros agentes citotóxicos, (fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas de la hormona, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de quinasa, y tratamiento de radiación.

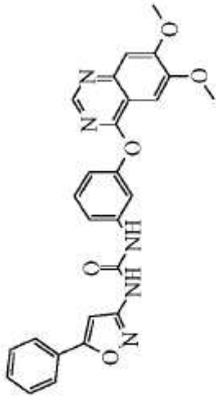
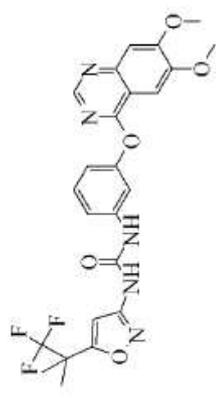
"Agentes anti-inflamatorios" se refiere a inhibidores de metaloproteinasas de matriz, inhibidores de citocinas pro-inflamatorias (por ejemplo, moléculas, anti-TNF, receptores solubles de TNF, IL1 y) fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) como inhibidores de la sintasa prostaglandina (por ejemplo, salicilato de colina y magnesio, ácido salicilicólico), inhibidores de la COX-1 o COX-2), o agonistas del receptor de glucocorticoides tales como corticosteroides, metilprednisona, prednisona o la cortisona.

Tal y como se utilizan en la presente memoria, las abreviaturas de los grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas, o conformes a la Comisión IUPAC-IUB sobre Nomenclatura Bioquímica (véase, Biochem. 1972, 11:942-944).

B. COMPUESTOS

[0113] En la Tabla 1 se muestran ciertos compuestos de ejemplo.

Tabla 1

	Nombre	pMEK IC50 (nM)	A375 Viabilidad y EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR-AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	Ex * 113 1-(3-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-iloxy)fenil)-3-(5-fenilsoxazol-3-il)urea	C	D	B	C	A	B
	Ex 259 1-(3-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-iloxy)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-il)isoxazol-3-il)urea	A	A	A	A	A	C

[* =Ejemplo de Referencia]
 pMEK IC₅₀ y A375 Viabilidad EC₅₀: A ≤250, 250<B≤500, 500<C≤1000, D>1000, BRAF V600E Kd, BRAF WT Kd y RAF1 Kd: A ≤250, 250<B≤500, 500<C≤1000, D>1000
 S35: A ≤0.10, 0.10<B≤0.20, 0.20<C≤0.40, D>0.40 (Asterisco indica una puntuación de S35 calculada usando un panel de 321 quinasas distintas, no asterisco indica una puntuación de S35 calculada usando un panel de 290 quinasas distintas); y
 ND = sin datos.

También se proporcionan en este documento análogos isotópicamente enriquecidos de los compuestos proporcionados en este documento. El enriquecimiento isotópico (por ejemplo, la deuteración) de los productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética ("PK"), farmacodinámica ("PD"), y los perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Véase, por ejemplo, Lijinsky et. al., *Food Cosmet. Toxicol*, 20.: 393 (1982); Lijinsky et. al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold et. al., *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon et. al., *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello et. al., *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately et. al., *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).

El enriquecimiento isotópico de un fármaco se puede utilizar por ejemplo, para (1) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (2) aumentar la vida media del fármaco original, (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (4) disminuir la cantidad de la dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se han formado, y / o (6) disminuir la producción de metabolitos nocivos en tejidos específicos y / o crear un fármaco más eficaz o más seguro para la terapia de combinación, ya sea la terapia de combinación intencional o no.

La sustitución de un átomo por uno de sus isótopos con frecuencia resulta en un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como Efecto cinético de isótopos ("KIE"). Por ejemplo, si se rompe un enlace CH durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (*es decir*, el paso con la energía del estado de transición más alta), la sustitución de un deuterio por el hidrógeno provocará una disminución en la velocidad de reacción y el proceso se ralentizará. Este fenómeno se conoce como Efecto cinético de isótopos del deuterio ("DKIE"). (*Véase, por ejemplo*, Foster et al., *Adv. Drug Res.*, vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, pp. 79-88 (1999)).

El tritio ("T") es un isótopo radiactivo de hidrógeno, utilizado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofármacos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Se produce naturalmente en el medio ambiente en concentraciones muy bajas, y se encuentra con más frecuencia como T₂O. El tritio se desintegra lentamente (Vida media = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar en la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, sin embargo, debe ser ingerido en grandes cantidades para que represente un riesgo significativo para la salud. En comparación con deuterio, debe consumirse una menor cantidad de tritio para que alcance un nivel peligroso. La sustitución de tritio ("T") por hidrógeno resulta en un enlace todavía más fuerte que el deuterio proporciona efectos isotópicos numéricamente superiores. Del mismo modo, la sustitución de los isótopos por otros elementos, incluyendo, por ejemplo, ¹³C o ¹⁴C por carbono, ³³S, ³⁴S o ³⁶S por azufre, ¹⁵N por nitrógeno y ¹⁷O o ¹⁸O por el oxígeno, proporcionarán efectos isotópicos cinéticos similares.

En otra forma de realización, en la presente memoria se proporcionan métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de los mismos, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades humanas y veterinarias, trastornos y afecciones modulados local o sistémicamente o de otra manera mediados a través de la actividad de la quinasa RAF, incluyendo la quinasa BRAF.

C. FORMULACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de los aquí incluidos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, como ingrediente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo; en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente, o excipiente, o una mezcla de los mismos.

El compuesto proporcionado en este documento puede administrarse solo, o en combinación con uno o más de otros compuestos proporcionados en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en este documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, se pueden formular en diversas formas de dosificación para administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas de dosificación de liberación modificada, incluyendo retardada, extendida-, prolongada-, sostenida, pulsátil-, controlada, acelerada- y rápida-, dirigida-, de liberación programada, y en formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la técnica (*véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126).

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en forma de dosificación para la administración oral, que comprenden un compuesto proporcionado en este documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o portadores.

En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas están dentro de una forma de dosificación

para administración parenteral, que comprenden un compuesto proporcionado en este documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o portadores.

5 En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas están dentro de una forma de dosificación para administración tópica, que comprenden un compuesto proporcionado en este documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o portadores.

10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o de múltiples dosis. Una forma de dosificación unitaria, como se usa aquí, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto humano y animal, y que se ha empaquetado individualmente de conformidad con las técnicas habituales. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente(s) activo(s) suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o excipientes farmacéuticos necesarios. Entre los ejemplos de una forma de dosificación unitaria se incluyen una ampolla, una jeringa, o una tableta empaquetada individualmente o cápsula. Una forma de dosificación unitaria puede administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas unitarias de dosificación-idénticas envasadas en un solo envase para ser administrada en forma de dosificación unitaria segregada. Entre los ejemplos de una forma de dosificación múltiple se incluyen un vial, un frasco de tabletas o cápsulas, o un frasco de pintas o galones. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar de una sola vez, o varias veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento puede variar con la edad, el peso y el estado del paciente que se está tratando, y se puede determinar empíricamente utilizando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de pruebas *in vivo* o *in vitro* o de datos de diagnóstico. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

25 En una forma de realización, la dosis terapéuticamente eficaz es entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2000 mg por día de un compuesto proporcionado en el presente documento. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas deberán proporcionar una dosificación de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg del compuesto. En ciertas realizaciones, las formas unitarias de dosificación farmacéuticas se preparan para proporcionar entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2000 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg del ingrediente activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma de unidad de dosificación. En ciertas formas de realización, las formas unitarias de dosificación farmacéuticas se preparan para proporcionar aproximadamente 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg o 2000 mg del ingrediente activo esencial.

40 **Administración oral**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en forma sólida, semisólida, o en formas de dosificación líquidas para la administración oral. Tal como se utiliza en la presente memoria, la administración oral incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, entre otras, tabletas, composiciones que se deshacen rápido, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, trociscos, grageas, pastillas, sellos, pastillas, goma de mascar medicada, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, asperja, elixires y jarabes. Además de los ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo: aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de migración de colorante, agentes edulcorantes y agentes aromatizantes.

50 Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a una tableta para asegurar que la tableta restante permanece intacta después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, entre otros: almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); 55 gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, lactan araboga- alerce, tragacanto en polvo, y goma de guar; celulosas, tales como celulosa de etilo, acetato de celulosa, calcio de carboximetilcelulosa, sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y sus mezclas. Las cargas adecuadas incluyen, entre otras, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga pueden estar presentes de aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas 60 proporcionadas en este documento. 65

Los diluyentes adecuados incluyen, entre otros, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol y, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden conferir propiedades a algunas tabletas comprimidas que permiten su disgregación en la boca al masticar. Dichas tabletas comprimidas se pueden usar en forma de comprimidos masticables.

Los disgregantes adecuados incluyen, entre otros: agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y HV Veegum ; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, como crosprovi- hecho; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como almidón de glicolato de sodio; poliacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, y almidón pregelatinizado; arcillas; alinea; y sus mezclas. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas aquí contenidas varían según el tipo de formulación, y los expertos en la técnica la calculan con facilidad. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento puede contener entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15% o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

Los lubricantes adecuados incluyen, entre otros: estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; lycopodium; sílice o geles de sílice, como AEROSIL[®] 200 (WR Gracia Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL[®] (Cabot Co., de Boston, MA); y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden contener entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente el 5% en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL[®] (Cabot Co., de Boston, MA), y talco libre de amianto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes solubles en agua, colorantes FD&C insolubles y solubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina y lacas colorantes y sus mezclas. Un lago de color es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua con un óxido hidratado de un metal pesado, lo que resulta en una forma insoluble del colorante. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una agradable sensación de sabor, tal como la menta y el salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina, y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween[®] 20), monooleato de sorbitán de polioxietileno 80 (Tween[®] 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y agentes dispersantes incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Debe entenderse que algunos vehículos y excipientes pueden servir para varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse como tabletas comprimidas, triturados de tabletas, pastillas masticables, pastillas de disolución rápida, múltiples comprimidos o comprimidos de recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, o como comprimidos recubiertos con película. Las tabletas con recubrimiento entérico son comprimidos recubiertos con sustancias que resisten la acción de los ácidos del estómago pero se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo así los ingredientes activos del ambiente ácido del estómago. Los revestimientos entéricos incluyen, entre otros, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ftalatos ceras, goma laca, goma laca con amoníaco y acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos rodeados por un recubrimiento de azúcar, que pueden ser beneficiosos en el encubrimiento de sabores u olores objetables y en la protección de las tabletas frente a la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos que están cubiertos con una fina capa o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos con película incluyen, entre otros, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000, y ftalato de acetato de celulosa. Los recubrimiento de película imparten las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Las tabletas comprimidas múltiples son tabletas realizadas por medio de más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos estratificados comprimidos, y tabletas con recubrimiento por presión o en seco.

Las formas de dosificación del comprimido se pueden preparar a partir del ingrediente activo en polvo, en

forma cristalina, o granular, solo o en combinación con uno o más de los vehículos o excipientes descritos en este documento, incluyendo aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y / o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

5

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en forma de cápsulas blandas o duras, que pueden hacerse a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de relleno seco (DFC), se compone de dos tramos, uno deslizante sobre el otro, de modo que encierran completamente el ingrediente activo. La cápsula blanda elástica (SEC) es una cubierta suave, globular, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son aquellos descritos en el presente documento, incluyendo metil- y propil-parabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas proporcionados en este documento se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosificación líquidas y semisólidas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales, o triglicéridos. Las cápsulas que contienen tales soluciones se pueden preparar como se describe en las patentes USA Números 4,328,245, 4.409.239 y 4.410,545. Las cápsulas también se pueden recubrir usando los métodos conocidos por los expertos en la técnica con el fin de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

10

15

20

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

25

30

35

Otras formas líquidas de dosificación semisólidas y útiles incluyen, entre otras, las que contienen el ingrediente activo(s) proporcionado en este documento, y un mono- o poli-alquilen glicol dialquilado, incluyendo, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietileno glicol-350-dimetil éter, polietileno glicol-550-dimetil éter, polietileno Gly col-750-dimetil éter, en donde 350, 550, y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del glicol de polietileno. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

40

45

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento para la administración oral también se pueden proporcionar en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosificación micelares se pueden preparar como se describe en las patente USA N° 6.350,458.

50

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

55

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y en formas de liberación programada.

60

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden estar coformuladas con otros ingredientes activos que no perjudiquen la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la acción deseada.

65

Administración Parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden administrar parenteralmente mediante inyección, infusión o implantación, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, como se utiliza en la presente memoria, incluye administración intravenosa, terial intraar-, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquidos antes de la inyección. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

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

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

Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, metil y propil hidroxibenzoatos, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de benzetonio), metil y propilparabenos, y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son aquellos descritos en el presente documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, entre otros, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y agentes dispersantes adecuados son los descritos en el presente documento, incluyendo carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Como agentes emulsionantes adecuados se incluyen los descritos en el presente documento, incluyendo monolaurato de polioxietileno sorbitán, monooleato de sorbitán polioxietileno 80, y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, entre otros, EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, por ejemplo, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, entre otros, las ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfobutiléter- y sulfobutiléter 7- β -ciclo-dextrina (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como formas de dosificación única o múltiple. Las formulaciones de dosificación individuales se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosificación múltiple fdeben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y se utiliza en la técnica.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para el uso. En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para reconstituirse con un vehículo antes de su uso. En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para el uso. En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles para ser reconstituídos con un vehículo antes de su uso. En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para el uso.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y en formas de liberación programada.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una suspensión, sólida, semi sólida o líquida tixotrópica, para su administración como depósito implantado. En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica exterior que es insoluble en los fluidos corporales, pero que permite que se difunda a través el ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas.

Las matrices interiores adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona camonada, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico transversal vinculado, y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

Las membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno / propileno, copolímeros de etileno / acrilato de etilo, copolímeros de etileno / acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetil siloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de tereftalato de polietileno, cauchos de epíclorhidrina de goma de butilo, copolímero de etileno / alcohol de vinilo, etileno / acetato de vinilo / terpolímero de alcohol de vinilo, y copolímero de etileno / viniloxietanol.

Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse por vía tópica a la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, tal y como se utiliza en la presente memoria, incluye administración (intra) dérmica, conjuntival, intracorneales, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración tópica para un efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos de espolvoreo, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendajes y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención también pueden comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y sus mezclas.

Los vehículos y excipientes adecuados para su uso en las formulaciones tópicas farmacéuticamente aceptables proporcionadas en este documento incluyen, entre otros, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica mediante electroporación, iontoforesis, forosis fonológica, sonoforesis, o microaguja o inyección sin aguja, tales como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), and BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden proporcionarse en las formas de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos de ungüento adecuados incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburos, incluyendo manteca de cerdo, manteca de cerdo benzoinated, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxistearina, y lanolina anhidra; vehículos-extraíbles en agua, tales como ungüento hidrófilo; vehículos de ungüentos solubles en agua, incluyendo polietilenglicoles de peso molecular variable; vehículos de emulsión, ya sean emulsiones de agua-en-aceite (W / O) o de aceite-en-agua (O / W),, incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra). Estos vehículos son emolientes pero generalmente requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

Las bases de crema adecuadas pueden ser aceite-en-agua o agua-en-aceite. Los vehículos crema pueden ser lavable con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina fase "interna", que, por lo general, está compuesta de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera la fase oleosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema puede ser un surfactante aniónico, catiónico, no iónico o anfótero.

Los geles son sistemas semisólidos, de tipo suspensión. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de forma sustancialmente uniforme en todo el vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolyalkilenes, CARBOPOL®; polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y etileno, y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como celulosa hidroxipropil, celulosa hidroxietil, metilcelulosahidroxipropil, ftalato de metilcelulosa hidroxipropil y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes tales como alcohol o glicerina dispersante, o el agente de gelificación puede dispersarse por trituración, mezcla mecánica, y / o agitación.

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

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en los orificios del cuerpo, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se funden o ablandan a temperatura corporal para liberar el ingrediente(s) activo(s) dentro de los orificios. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en los supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de rigidización, que producen un punto de fusión en la proximidad de la temperatura del cuerpo, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento; y antioxidantes como los aquí descritos, incluyendo bisulfito de sodio y metabisulfito. Los vehículos adecuados incluyen, entre otros, manteca de cacao (aceite de Theobroma), glicerina-gelatina, carbocera (glicol de polioxietileno), esperma de ballena, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como alcohol de polivinilo, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico o gelatina glicerina. Se pueden utilizar combinaciones de los diferentes vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar mediante el método de comprimido o de moldeado. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a 3 g.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse oftálmicamente en las formas de soluciones, suspensiones, pomadas, emulsiones, soluciones de formadores de gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.

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

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

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

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

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

Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden formularse como formas de dosificación de liberación modificada. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en la que la tasa o el lugar de liberación del ingrediente(s) activo(s) es diferente a la de una forma de dosificación inmediata cuando se administra por la misma ruta. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, acelerada y rápida, dirigida, programada, y en formas de dosificación de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada se pueden preparar utilizando una variedad de dispositivos de liberación modificada y de métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, entre otros, dispositivos de liberación controlada de la matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada multiparticulados, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos multicapa, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La tasa de liberación del/los ingrediente(s) activo(s) también se puede modificar mediante la variación de los tamaños de partícula y polimorfismo del/los ingrediente(s) activo(s).

Ejemplos de liberación modificada incluyen, por ejemplo, los descritos en las patentes USA. Números: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

1. Dispositivos de liberación controlados por matriz

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada pueden ser fabricadas usando un dispositivo de liberación controlada por matriz conocido por los expertos en la técnica (véase, Takada et al en "Enciclopedia of Controlled Drug Delivery", Vol. 2, Matiowitz Ed., Wiley, 1999).

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan utilizando un dispositivo de matriz erosionable, como polímeros solubles, incluyendo polímeros sintéticos, y polímeros de origen natural y derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles en la formación de una matriz erosionable incluyen, por ejemplo, quitina, quitosano, dextrano y pululano; agar, goma árabe, goma de karaya, goma de algarroba, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano, y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfatidas, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulósicos, tales como etil celulosa (EC), celulosa metiletil (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), celulosa butirato (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, hidroxipropil metil celulosa acetato trimelitato (HPMCAT), y etilcelulosa etilhidroxi (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol de polivinilo; acetato de polivinilo; glicerolfato y ésteres de ácido; poliácilamida; ácido acrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT[®], Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli (2-hidroxietilo); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico; poli-D - (-) - ácido 3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico, tales como liomopolymers y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, y (trimetilaminoetilo) de cloruro de metacrilato.

En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente o ingredientes activos se disuelve(n) o dispersa(n) en una matriz inerte y se libera(n) principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrada. Los materiales adecuados para utilizar como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, entre otros, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de metilacrilato de metilo metacrilato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno / propileno, copolímeros de etileno / acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de polietileno tereftalato, cauchos de epiclorhidrina caucho de butilo, copolímero de etileno / alcohol vinílico, etileno / acetato de vinilo / alcohol vinílico terpolímero, y copolímero de etileno / viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nylon plastificado, polietileno tereftalato plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, y; polímeros hidrófilos, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, crospovidona y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada por matriz, la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, a través del tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero

y/o el ingrediente(s) activo(s), la relación de el ingrediente activo(s) versus el polímero, y otros excipientes o vehículos en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar por medio de los métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco o húmeda seguida de compresión, o granulación por fusión seguida de compresión.

2. Dispositivos de liberación controlada por ósmosis

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar utilizando un dispositivo de liberación osmótica controlada, incluyendo un sistema de una sola cámara, un sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT), y extrusión de núcleo del sistema (ECS). Por lo general, tales dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo, que contiene el/los ingrediente(s) activo(s); y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de entrega, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla la afluencia de agua al núcleo desde un medio ambiente acuoso de uso con el fin de causar la liberación del fármaco por extrusión a través del puerto(s) de entrega.

Además del ingrediente o ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza impulsora para el transporte de agua desde el entorno de uso en el núcleo del dispositivo. Una clase de polímeros osmóticos hidrófilos hinchables en agua, también conocidos como "osmopolímeros" y "hidrogeles", incluyen, entre otros, polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropileno glicol (PPG), poli (metacrilato de 2-hidroxietilo), poli ácido acrílico, (poli) ácido metacrílico, (polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulado, alcohol polivinilo (PVA), copolímeros de PVA / PVP, copolímeros PVA / PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), celulosa hidroxil propil (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilo, celulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofilo, gelatina, goma de xantano, y almidón glicolato sódico.

La otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeber agua para afectar a un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, entre otros, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, y sodio sulfato; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y las mezclas de los mismos.

Se pueden utilizar agentes osmóticos de diferentes tasas de disolución para influir en la rapidez en la que se entrega inicialmente el/los ingrediente(s) activo(s) a partir de la forma de dosificación. Por ejemplo, se pueden utilizar azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar una entrega más rápida durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente de la cantidad restante para mantener el nivel deseado del efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. En este caso, el ingrediente o ingredientes activos se liberan a una velocidad adecuada para reemplazar la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos, como se describe en la presente memoria, para mejorar el rendimiento de la forma de dosificación o para promover la estabilidad o procesamiento.

Los materiales útiles en la formación de la membrana semipermeable incluyen varios grados de derivados acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres, y celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pHs fisiológicamente relevantes, o son susceptibles de ser prestados por alteración química, tales como la reticulación insoluble en agua. Ejemplos de polímeros adecuados útiles en la formación del recubrimiento, son, por ejemplo, el acetato de plastificado, no plastificado y reforzado de celulosa (CA), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), carbamato de etilo CA, CAP, CA metil carbamato, CA succinato, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), CA dimetilaminoacetato-, CA carbonato de etilo, cloroacetato de CA, CA oxalato de etilo, metil sulfonato de CA, CA sulfonato de butilo, CA-p tolueno sulfonato, agar acetato, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, acetaldehído acetato de dimetilo, triacetato de goma de algarroba, etilvinilacetato hidroxilado, copolímeros CE, PEG, PPG, PEG / PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poli (acrílico) ácidos y ésteres de ácidos de poli (metacrilato) y ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliésteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres de polivinilo y ésteres, ceras naturales y ceras sintéticas.

5 Lamembrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en la que los poros están sustancialmente llenos de un gas y no se humedecen por el medio acuoso, pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente USA. N° 5.798.119. Dicha membrana hidrofóbica, pero permeable al vapor de agua, se compone típicamente de polímeros hidrofóbicos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres de polivinilo y éteres, ceras naturales y ceras sintéticas.

10 El puerto o puertos de entrega en la membrana semipermeable pueden estar formados con post-revestimiento por medio de perforación mecánica o láser. El puerto o puertos de entrega también se pueden formar in situ por la erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una porción más delgada de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además, los puertos de entrega se pueden formar durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de revestimientos con membranas asimétricas del tipo descrito en la patente USA. Números 5.612.059 Y 5.698.220.

15 La cantidad total de ingrediente(s) activo(s) liberado(s) y la tasa de liberación puede modularse sustancialmente mediante el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, y el número, tamaño y posición de los puertos de entrega.

20 Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes o vehículos convencionales como se describe en el presente documento para promover el rendimiento o la transformación de la formulación.

25 Las formas osmóticas de dosificación controladas por ósmosis se pueden preparar utilizando los métodos y técnicas tradicionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Santus and Baker, J. *Controlled Release* 1995, 35, 1-21; Verma et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. *Controlled Release* 2002, 79, 7-27).

30 En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se formulan como forma de dosificación de liberación controlada por AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente(s) activo(s) y otros excipientes farmacéuticamente aceptables o portadores. Véase, Patente U.S.A. N° 5,612,059 y WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada por AMT se pueden preparar siguiendo los métodos convencionales y las técnicas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo, y un método de recubrimiento por inmersión.

35 En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se formulan como forma de dosificación de liberación controlada por ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente(s) activo(s), una celulosa hidroxietilo, y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

40 3. Dispositivos de liberación controlada multiparticulada

45 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar como un dispositivo de liberación controlada de múltiples partículas, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos, o pellets, que varían entre aproximadamente 10 m m a aproximadamente 3 mm, de 50 m m a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 m M a aproximadamente 1 mm de diámetro. Tales multiparticulados pueden realizarse utilizando los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo granulación en húmedo y en seco, extrusión / esferonización, compactación con rodillo, congelación por fusión, y por núcleos de semillas de recubrimiento por pulverización. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; and *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

50 Otros excipientes o vehículos descritos en el presente documento pueden mezclarse con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y la formación de los multiparticulados. Las partículas resultantes pueden constituir por sí solas el dispositivo multiparticulado o pueden estar recubiertas por diferentes materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, hinchables en agua, y solubles en agua. Los multiparticulados se pueden procesar adicionalmente como una cápsula o un comprimido.

60 4. Entrega dirigida

65 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento también pueden formularse para ser dirigidas a un tejido particular, receptor, u otra área del cuerpo del sujeto a tratar, incluyendo liposomas, eritrocito liberado, y sistemas de entrega basados en anticuerpos. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, las patentes estadounidenses Números 6.316.652, 6.274.552, 6.271.359, 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751;

6.071,495; 6.060,082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972,366; 5.900,252; 5.840,674; 5.759.542 y 5.709.874.

D. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS

5 Existen disponibles procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar para ensayar los compuestos para identificar aquellos que poseen actividades biológicas que modulan la actividad de las quinasas BRAF, incluyendo el tipo salvaje y las quinasas BRAF mutantes.

10 Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de incorporación de radiactividad, así como una variedad de ensayos basados en células.

15 Las metodologías de ensayo de ejemplo basadas en células incluyen la medición de la inhibición de la fosforilación MEK en la línea de célula de melanoma humano A375, la inhibición de la proliferación celular en la línea celular del melanoma A375 humano.

20 Las células útiles en los ensayos incluyen células de tipo salvaje o con formas mutadas. Las células adecuadas incluyen las derivadas de cultivos celulares de muestras de pacientes, así como las células derivadas utilizando técnicas de biología molecular de rutina, por ejemplo, transducción retroviral, transfección, mutagénesis, etc.

E. USO DE LOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES

25 También se proporciona en la presente memoria el uso de los compuestos descritos y las composiciones, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o hidratos de los mismos, para el tratamiento, prevención, o mejora de una enfermedad o trastorno que está mediada o afectada de otro modo por medio de la quinasa RAF, incluyendo la actividad de la quinasa BRAF o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que están mediados o afectados de otro modo a través de la quinasa RAF, incluyendo la actividad de la quinasa BRAF. La quinasa BRAF puede ser de tipo salvaje y / o una forma mutante de la quinasa BRAF. En una forma de realización, se proporcionan en la presente memoria métodos para el tratamiento de enfermedades o trastornos que incluyen, sin limitación: 30 cánceres, incluyendo el melanoma, carcinoma papilar de tiroides, cáncer colorrectal, de ovario, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, el adenocarcinoma de Barret, glioma (incluyendo ependimoma), cáncer de pulmón (incluyendo el cáncer de pulmón no de células pequeñas), cáncer de cabeza y cuello, leucemia infoblástica aguda y linfoma de no -Hodgkin; y enfermedades inflamatorias o trastornos relacionados con la disfunción inmune, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, la tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo la enfermedad ulcerosa y colitis de Crohn (UC), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

40 En una forma de realización, los usos son para el tratamiento de cánceres, incluyendo transmisión hemática y tumores sólidos.

F. TERAPIA COMBINADA

45 Además, como entenderán los expertos en la técnica, los compuestos aquí incluidos, incluyendo las composiciones y formulaciones que contienen estos compuestos farmacéuticos, se pueden utilizar en una amplia variedad de terapias combinadas para el tratamiento de las afecciones y enfermedades descritas anteriormente. Por lo tanto, también se contempla en el presente documento el uso de compuestos y sales farmacéuticamente 50 aceptables proporcionados en este documento en combinación con otros agentes farmacéuticos activos para el tratamiento de las enfermedades / afecciones descritas en la presente memoria.

55 En una realización, dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen, entre otros agentes anticancerígenos, incluyendo agentes quimioterapéuticos y agentes anti-proliferativos; agentes anti-inflamatorios y agentes inmunomoduladores o agentes inmunosupresores.

60 En ciertas formas de realización, los agentes anticancerígenos incluyen antimetabolitos (*por ejemplo*, 5-fluoro-uracilo, metotrexato, fludarabina y otros), agentes antimicrotúbulos (*por ejemplo*, alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel), agentes alquilantes (*por ejemplo*, ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea e hidroxiurea), agentes de platino (*por ejemplo* cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino y CI-973), antraciclinas (*por ejemplo*, doxubicin y daunorrubicina), antibióticos antitumorales (*por ejemplo*, mitomicina, idarrubicina, adriamicina y daunomicina), inhibidores de la topoisomerasa (*por ejemplo*, etopósido y camptotecinas), agentes anti-angiogénesis (*por ejemplo* Sutent[®], sorafenib y bevacizumab) o cualesquiera otros agentes citotóxicos, (fosfato de estramustina,

prednimustina), hormonas o agonistas de la hormona, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de quinasa, y el tratamiento de radiación.

5 En ciertas formas de realización, los agentes anti-inflamatorios incluyen inhibidores de la metaloproteinasa de matriz, inhibidores de las citocinas pro-inflamatorias (por ejemplo, moléculas, anti-TNF, receptores solubles de TNF, IL1 y) fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) como inhibidores de la sintasa prostaglandina (por ejemplo, salicilato de colina y magnesio, ácido salicílico), inhibidores de la COX-1 o COX-2), o agonistas del receptor de glucocorticoides tales como corticosteroides, metilprednisona, prednisona o la cortisona.

10 Los compuestos o composiciones proporcionados en este documento, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden ser administrados simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de los agentes anteriores.

15 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en este documento y uno o más de los agentes anteriores.

20 También se proporciona un tratamiento de combinación que trata o previene la aparición de los síntomas, o las complicaciones asociados al cáncer y enfermedades relacionadas y trastornos que comprenden la administración, a un sujeto que lo necesita, de uno de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos, con uno o más agentes anticancerígenos.

G. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

25 Los materiales de partida en los ejemplos de síntesis proporcionados en este documento o bien están disponibles por medio fuentes comerciales o mediante procedimientos incluidos en la bibliografía (por ejemplo, March Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (1992) 4th Ed.; Wiley Interscience, New York). Todos los compuestos disponibles comercialmente se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. CDCI₃ (99,8% D, Cambridge Isotope Laboratories) se utilizó en todos los experimentos
30 indicados. Se grabaron (1 H) espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones en un espectrómetro Bruker Avance 300 MHz de RMN. Se han tabulado los picos significativos y típicamente incluyen: número de protones, y la multiplicidad (s, singlete; d, doble; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br s, singlete ancho). Los desplazamientos químicos se informan como partes por millón (δ) con relación a tetrametilsilano. Los espectros de masas de baja resolución (MS) se obtuvieron como ionización por electrospray (ESI) los espectros de masas, que se registraron en un instrumento Shimadzu HPLC / MS usando condiciones de fase inversa (acetonitrilo / agua, 0,05% ácido acético). El HPLC de preparación se realizó usando sistemas de HPLC Varian y columnas Fenomenex. Se realizó una cromatografía flash utilizando gel de sílica Merck 60 (malla 230-400) siguiendo el protocolo estándar (Still et al. (1978) J. Org. Chem. 43:2923).

40 Se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y / o variables de las fórmulas representadas se permiten solamente si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables en condiciones estándar.

45 Los expertos en la técnica también apreciarán que en el proceso descrito a continuación los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por medio de grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (Por ejemplo, *t-butildimetilsililo*, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t-butoxicarbonilo*, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R (donde R es alquilo, arilo o aralquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o aralquilo.

50 Los grupos protectores pueden ser añadidos o eliminados de acuerdo con técnicas estándar, que son técnicas bien conocidas para los expertos en la técnica y que se describen en el presente documento. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, TW y PGM Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience.

60 Un experto en la técnica podría determinar fácilmente las opciones posibles para cada sustituyente para las condiciones de reacción de cada esquema. Además, los sustituyentes se seleccionan a partir de componentes, tal y como se ha indicado hasta ahora, y pueden unirse materiales de partida, intermedios, y / o productos finales según los esquemas conocidos por los expertos en la técnica.

65 También debe estar claro que los compuestos proporcionados en este documento pueden existir como uno o más isómeros, es decir isómeros E / Z, enantiómeros y / o diastereómeros.

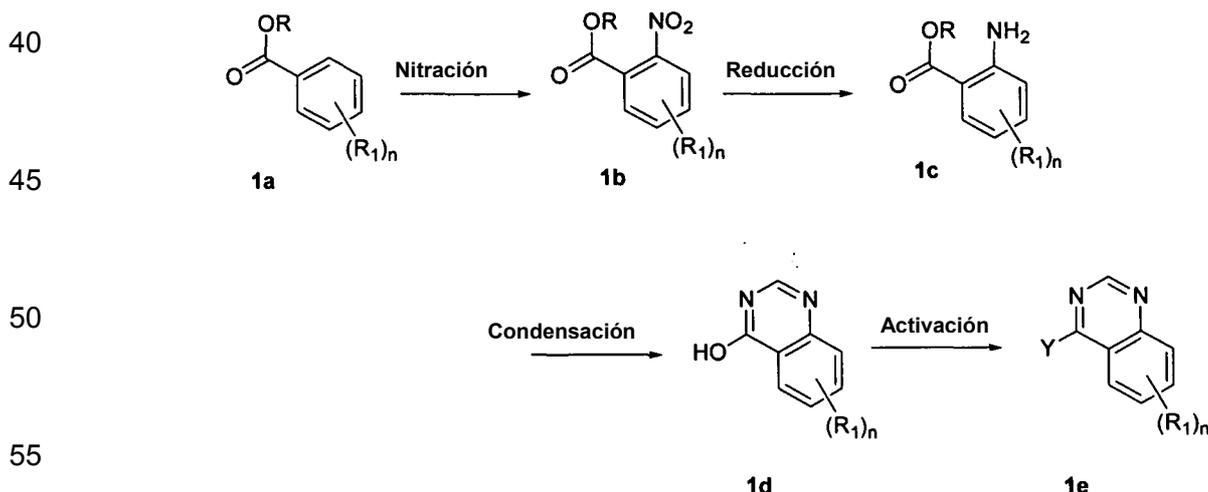
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente como se muestra en los siguientes esquemas. A menos que se indique lo contrario, los diferentes sustituyentes son los definidos en el presente documento.

5 En la presente memoria se utilizan las abreviaturas y acrónimos estándar definidos en *J. Org. Chem.* 2007 72(1): 23A-24A. Ejemplos de abreviaturas y acrónimos utilizados en este documento:

10 DCM - diclorometano
 DIEA - N, N-diisopropiletilamina
 EtOAc - acetato de etilo
 EDCI- 1-etilo-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida
 EtOH - etanol
 FBS - suero fetal bovino
 HOAc - ácido acético
 15 MeOH- metanol
 min - minuto (s)

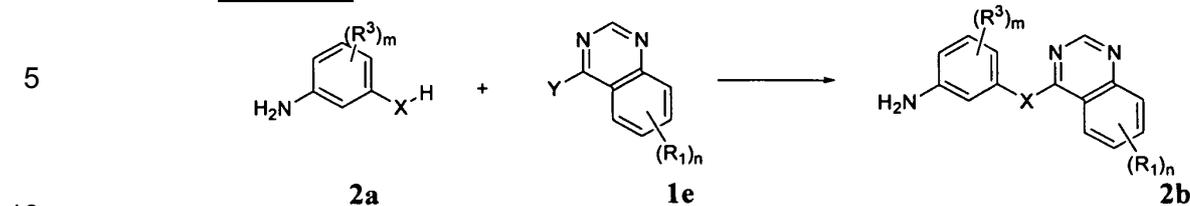
20 Los derivados de quinazolina activados que tienen uno o más sustituyentes R¹ (donde cada R¹ sustituyente puede o no puede ser diferente del otro R¹ sustituyente (s), están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1. La quinazolina activada puede sintetizarse a partir de ésteres antranílicos (**1a**, donde R es alquilo) que están o bien comercialmente disponibles, o se preparan a partir de derivados de ésteres benzoicos (**1a**, donde R es alquilo), porcesados por nitración clásica para obtener el derivado de éster de 2-nitro benzoico (**1b**) que es seguido por la separación de cualquier regioisómeros no deseados por cristalización o cromatografía. Para la etapa de reducción, el intermedio 2-nitro en un disolvente adecuado tal como agua, C₁-C₄ alcohol, acetato de etilo o N, N-dimetilformamida, puede hacerse reaccionar con agentes reductores tales como gas hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, ditionito de sodio, cloruro de estaño, estaño o hierro metálico en presencia de ácido, y similares, para producir el éster antranílico intermedio (**1c**).

30 Hay muchas rutas sintéticas conocidas por los expertos en la técnica que se pueden usar para preparar el derivado de quinazolina 4-hidroxi (**1d**). Una de las rutas que se puede utilizar es la condensación de un derivado de éster antranílico adecuado con formamida o un derivado de formamida adecuado tal como clorhidrato de formamidina, en un disolvente adecuado tal como etanol a una temperatura entre 100 ° C y 130 ° C, normalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético (Véase, por ejemplo, Ballard et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2006, 16, 1633-1637) para crear **1d**. Después del aislamiento, el intermedio derivado de 4-hidroxiquinazolina se puede tratar con un agente activante tal como un haluro o xitri-fosfórico o un haluro de arilo alquilsulfonilo para producir el intermedio activado quinazolina (**1e**) (véase, por ejemplo, Takase et al. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2106-2111).



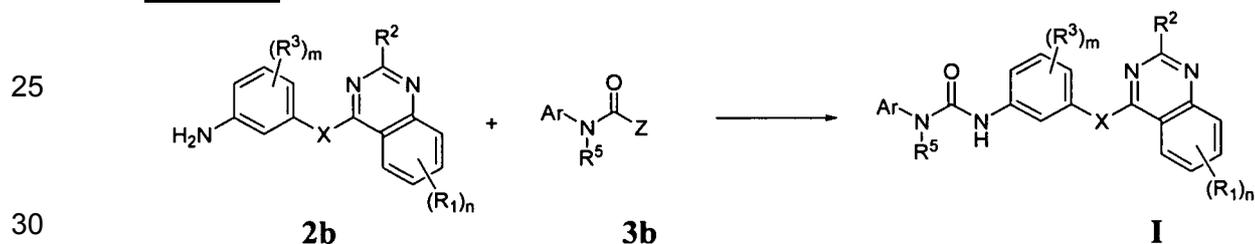
60 Los derivados de fenilenamina (**2b**) se pueden preparar según el Esquema 2 mediante la reacción de los correspondientes derivados de quinazolina activada (**1e**) con el hidroxí- meta sin protección (X = O) o -mercapto meta (X = S) anilina (**2a**) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o N, N-dimetilformamida a una temperatura de 40 ° C a 85 ° C, con formación (Preferiblemente preformación) del anión oxa o sulfa con una base tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio.

65

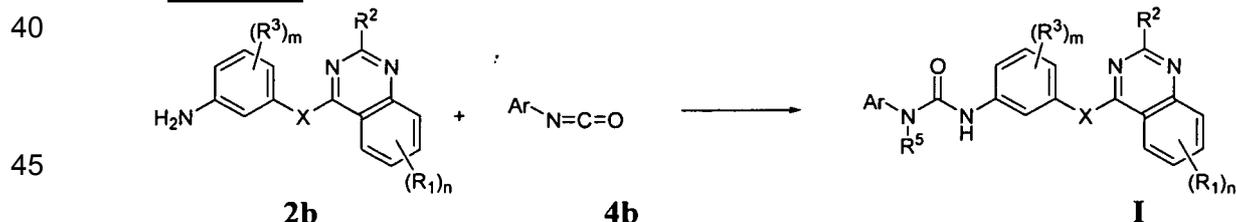
Esquema 2:

15 Alternativamente, como será evidente para un experto en la técnica, el grupo amino libre de **2a** en el Esquema 2 se puede introducir en forma de un precursor apropiado, por ejemplo nitro o amino protegido, seguido por la liberación de la amina libre por reducción de nitro o desprotección de amina, respectivamente, para crear **2b**.

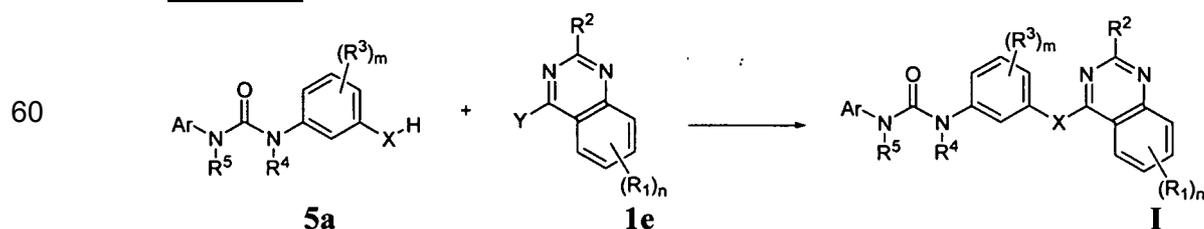
20 Las ureas de diarilo que tienen la Fórmula I se pueden preparar según el Esquema 3 por medio de la reacción de un derivado de fenileneamina (**2b**) (que puede prepararse como se describe en el Esquema 2), con un derivado de ácido activado arilcarbámico (**3b**, donde Ar puede ser arilo o heteroarilo, que se puede preparar como se describe a continuación), donde Z es un grupo saliente tal como halo o fenoxi opcionalmente sustituido, por ejemplo.

Esquema 3:

35 Alternativamente, las ureas de diarilo que tienen la Fórmula I se pueden preparar según el Esquema 4 cuando R = H. ⁵ Fe- nileneamina (**2b**) se trata con un isocianato de arilo (**4b**, donde Ar puede ser arilo o heteroarilo) en un adecuado disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura de 25 ° C a 60 ° C, opcionalmente en presencia de una base.

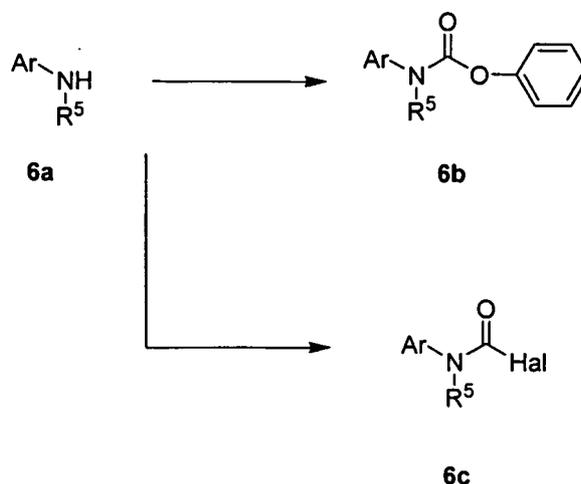
Esquema 4:

50 Alternativamente, los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden preparar según el esquema 5 mediante la reacción de un urea de diarilo sustituida por hidroxilo (X = O) o mercapto (X = S) (**5a**, donde Ar puede ser arilo o heteroarilo, que se puede preparar como se describe a continuación), con un derivado de quinazolina activado (**1e**, donde Y es un grupo saliente tal como halo, arilo o sulfonato de alquilo, que se puede preparar como se describe en el Esquema 1), en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una temperatura de 40 ° C a 80 ° C, normalmente en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio.

Esquema 5:

En determinadas formas de realización, los sustituyentes R^1 de ureas de diarilo que tienen la Fórmula I, preparados como se muestra en los Esquemas 3, 4 y 5, se pueden modificar todavía más. Por ejemplo, un R^1 que contiene un resto haloalquilo puede transformarse en, por ejemplo, un aminoalquilo, alcóxialquilo o tioalquilo, por medio del tratamiento con, respectivamente, aminas, alcóxidos o tiolatos. Alternativamente, un R^1 que contiene un ácido carboxílico o un grupo éster carboxílico se puede transformar en los correspondientes derivados de amidas, amidinas, alcohol, aldehdes, cetonas, y aldehído o derivados de cetona incluyendo oximas, hidrazonas y similares. Donde R^1 contiene un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo se puede derivatizar para formar el éster correspondiente (por acilación), el carbamato correspondiente (por carbamitación), el imidato correspondiente y similares.

Los derivados de arilcarbamoilo se pueden preparar como se indica en el Esquema 6 por tratamiento de las correspondientes aril aminas (**6a**, $R^5 = H$) con un reactivo tal como un cloroformiato de arilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano en presencia de una base tal como carbonato de potasio a una temperatura de $25^\circ C$ a $60^\circ C$ para proporcionar el carbamato correspondiente arilo (**6b** o **3b**, donde Z puede ser, por ejemplo, fenoxi). Cuando $R^5 \neq H$, se pueden utilizar cloroformiato de fosgeno, triclorometilo, o carbonato de bis-triclorometilo para preparar variantes de cloruro de arilcarbamoilo (**6c** donde Hal es halógeno, o **3b**, donde Z puede ser, por ejemplo, halo).

Esquema 6:

El Esquema 7 muestra la preparación de derivados de isocianato (**4b**) que se preparan por medio del tratamiento de las correspondientes aminas primarias de arilo (**7a**) (donde Ar puede ser arilo o heteroarilo) con fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, o carbonato de bis-triclorometilo en un disolvente tal como tolueno en presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura de $25^\circ C$ a $110^\circ C$ para crear el isocianato correspondiente (**4b**) (donde Ar puede ser arilo o heteroarilo).

Esquema 7:

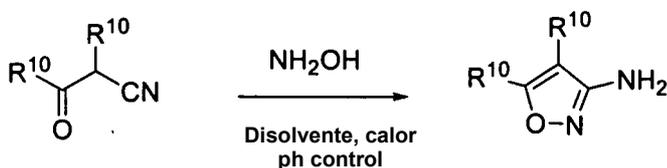
Los derivados de la amila de arilo (**7a**), donde Ar es un anillo heteroaromático de 5 miembros, se pueden preparar por condensación de fragmentos y precursores por métodos apropiados y bien conocidos por los expertos en la técnica, descritos en textos tales como Gilchrist, T.L., Heterocyclic Chemistry (1992), 2nd Ed., Longman Scientific & Technical and John Wiley & Sons. Esquema 8 muestra un ejemplo donde Ar es 5-sustituido-3-aminoisoxazol, donde un 3-oxonitrilo apropiado (**8a**) se trata con hidroxilamina bajo las condiciones apropiadas de pH y temperatura descritas, por ejemplo, en Takase et al. Heterocycles 1991 32(6), 1153-1158, para proporcionar el producto de amina de arilo deseado (**8b**). Este método es particularmente aplicable para los casos en los que el

átomo de R¹⁰ directamente unido al anillo aromático está altamente sustituido, por ejemplo, es un sustituyente α, α dialquilo (véase Takase et al. Heterocycles 1991 32(6), 1153-1158).

5

Esquema 8:

10



15

8a**8b**

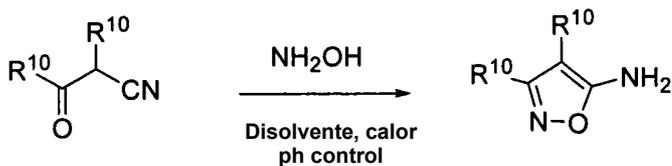
El esquema 9 muestra un ejemplo para el caso donde Ar es 3-sustituido-5-aminoisoxazol, mediante el cual se trata un 3-oxonitrilo **9a** con hidroxilamina en condiciones apropiadas de pH y temperatura, como se describe de nuevo en Takase et al. Heterocycles 1991 32(6), 1153-1158, para proporcionar el producto de amina de arilo deseado (**9b**). Este método es particularmente aplicable para los casos en los que el átomo de R¹⁰ directamente unido al anillo aromático no está altamente sustituido, por ejemplo, no es un sustituyente α, α dialquilo (Véase Eddington et al. Eur. J. Med. Chem. 2002 37, 635-648), o donde R¹⁰ contiene uno o más grupos altamente receptores de electrones, por ejemplo, flúor, o bajo condiciones especiales de pH y disolvente, tal como etanol y mezcla de agua como se describe en el documento EP 0,220,947.

20

25

Esquema 9:

30



35

9a**9b**

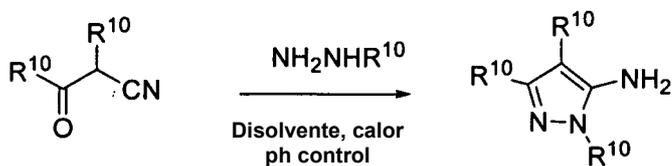
40

El esquema 10 muestra un ejemplo para el caso donde Ar es un 3-disustituido-2,5-aminopirazol, mediante el cual un 3-oxonitrilo apropiado (**10a**) se trata con una hidrazina monosustituido en condiciones apropiadas de pH y temperatura para proporcionar el producto de amina de arilo deseado (**10b**).

Esquema 10:

45

50



55

10a**10b**

60

Dependiendo de R¹⁰, con el fin de influir en el rendimiento y el resultado regioquímico de la reacción de condensación, 3-oxonitrilo (**10a**) puede ser reemplazado de manera productiva en los esquemas anteriores por los derivados oxo-protectados de (**10a**), tales como un derivado de éter de enol (**10c**, R = alquilo inferior o sililo sustituido) o un derivado de cetral (**10d**, R = alquilo inferior o, juntos, un derivado de alquileno para formar un anillo cetral). Estos derivados se preparan a partir de 3 oxonitrilo bajo condiciones estándar, por ejemplo las descritas en Chan et al. Synthesis 1983 203-205.

65

mmol) y 5-fenil-3-fenilisoxazol ilcarbamato del paso anterior (126 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ° C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre diclorometano y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo de nuevo tres veces con diclorometano y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida dio un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa de fenilhexilo). El sólido se trituró con éter dietílico anhidro para proporcionar 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) fenil) -3- (5-fenilisoxazol-3-il)urea como sólido (47,16 mg, 32%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.87-7.51 (m, 4H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 4.00 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 484 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 259

Preparación de 1-(3-(6,7- dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoruro-2-metilpropano 2-il)isoxazol-3-il)urea

15 **Ejemplo 259A Paso 1:** La reacción se llevó a cabo en dos lotes separados, empleando 5 g de ácido dimetilpropiónico 3,3,3-trifluoro-2,2- en cada lote. A una solución agitada de 2,2-dimetilpropiónico 3,3,3-trifluoro ácido (5 g, 32 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0 ° C (bajo una atmósfera de argón), se añadió gota a gota una solución de (trimetilsilil) diazometano (18 ml de una solución 2 M en éter dietílico, 35 mmol) (desprendimiento de gas observado). La solución amarilla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante otras 48 h. Se añadió un adicional de 5 ml de solución 2 M de diazometano (trimeth- ilsilil) (10 mmol), y se continuó agitando durante otras 5 h después de lo cual una más 6 ml de solución 2 M (trimetilsilil) diazometano (12 mmol) se añadió. Después de agitar durante otros 15 minutos, mezcla se concentró a *vacío* (manteniendo la temperatura del baño por debajo de 30 ° C). El aceite resultante se purificó dietil éter (200 ml), se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), se separó, y se secó sobre MgSO₄. La filtración seguida de concentración a *vacío* (manteniendo la temperatura del baño por debajo de 30 ° C) dio el producto crudo. El crudo de ambos lotes se combinaron para dar metilo crudo 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpro-panoato (7,69 g) como un aceite amarillo que se recogió sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.86 20(s, 3H), 1,40 (s, 6H).

30 **Ejemplo 259A Paso 2:** La reacción se llevó a cabo en dos lotes separados, empleando 3,85 g de metil 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato en cada lote. A una suspensión agitada a reflujo de hidruro de sodio (1,41 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 35 mmol) en THF seco (30 ml) (bajo una atmósfera de argón) se añadió una mezcla de metil crudo 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato (3,85 g) y acetonitrilo seco (1,85 ml, 35 mmol), gota a gota en el transcurso de 45 mins. La suspensión de color amarillo pálido resultante se calentó a 70 ° C durante otras 15 h. Después de enfriar a ta, ambos lotes de reacción se combinaron después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. La espuma de color naranja resultante se disolvió de nuevo en agua (200 ml) y se lavó con dietil éter (2 x 200 ml), para eliminar el aceite mineral residual. La capa acuosa se separó, se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N acuoso y se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml). Las capas de éter combinadas se secaron sobre MgSO₄ a continuación se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo como un aceite amarillo (4,27 g, 37% a partir de 3,3,3-trifluoro-2,2-ácido dimetilpropiónico se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).

45 **Ejemplo 259A Paso 3:** Una mezcla de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (3 g, 16:76 mmol), sulfato de hidroxilamina (3,30 g, 20,11 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (3,52 g, 41,90 mmol) en una mezcla de 10% de metanol en agua (60 ml), se calentó a 65 ° C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron otros 30 ml de 10% de metanol en agua, y la mezcla se dividió en 9 x 10 mL lotes. Cada lote se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y cada colocó en un vial de 20 ml de volumen de microondas equipado con una barra agitadora. Después del sellado, cada lote se colocó en un Sintetizador Biotage Microondas y se calentó (con agitación) a 140 ° C durante 5 min (presión interna máxima alcanzada fue de 7 bar). Cada lote se enfrió y se neutralizó con una solución acuosa saturada de sodio solución de carbonato ácido. Todos los lotes procesados se combinaron y se concentraron a *vacío* y la solución acuosa se extrajo con 10% de isopropanol en cloroformo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se separó, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. La concentración *al vacío* proporcionó 5- (1,1,1-trifluoro-2-meñil-2-il) isoxazol-3-amina (2,34 g, 71%) como un sólido amarillo claro que tomada en sin más purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (s, 1H), 3.98 (brs, 2H), 1,53 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 195 (M + H)⁺.

60 **Ejemplo 259A Paso 4:** 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-amina (123 mg, 0,63 mmol) en THF (2 ml) se trató con carbonato de potasio (113 mg, 0,819 mmol) y cloroformiato de p-clorofenil (180 mg, 0,95 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, y los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano / acetato de etilo 8: 2) para proporcionar fenil para dar 4-clorofenil 5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-ilcarbamato (85 mg, 39%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (brs, 1H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 1,59 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 349 (M + H)⁺.

65 **Ejemplo 259B:** A una solución agitada de 3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi) anilina (36 mg, 0,122 mmol) descrita en

el Ejemplo 113A en THF anhidro (0,5 ml), se añadió 4-clorofenil 5- (1,1, 1-trifluoro-2-metil-2-il) iso-xazol-3-ilcarbamato de la etapa anterior (85 mg, 0,244 mmol) y 4- (dimetilamino) piridina (7,3 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 6 h. La concentración *al vacío* seguido de purificación mediante cromatografía de gel de sílice (diclorometano / metanol 9: 1) y la trituración del sólido resultante con éter dietílico proporcionaron, después de filtración y secado, 1- (3- (6,7-dimetoxiquinazolin-4- iloxi) fenil) -3- (5- (1,1,1-trifluoro-2-metil-2-il) isoxazol-3-il) urea (22,8 mg, 18%) como un sólido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s,1H), 9.04 (s,1H), 8.56 (s,1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1,54 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 518 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 400

Ensayo de unión de la Competencia para determinar las constantes de unión (K_d) para la interacción entre compuestos y RAF quinasas

15 Los ensayos de unión de competencia utilizados en este documento se han desarrollado, validado y realizado la unión como se describe en Fabian et al., Nature Biotechnology 2005, 23,329-336. Las quinasas fueron producidas como fusiones a fago T7 (Ver, Fabian et al., WO04 / 015142) o, alternativamente, las quinasas se expresaron en células HEK-293 y posteriormente se etiquetaron con ADN para Detección por PCR (Véase, WO08 / 005310). Para los ensayos de unión, las perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina fueron tratadas con afinidad biotinilado 30 min a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad. Las perlas se bloquearon con un exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), 1% de BSA, 0,05% de Tween 20, DTT 1 mM) para reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron mediante la combinación de quinasas, perlas de afinidad ligadas, y compuestos de ensayo en 1 x tampón de unión (20% SeaBlock, 0,17x PBS, 0,05% de Tween 20, 6 mM DTT). Los compuestos de ensayo se prepararon como 100 x stocks en DMSO y se diluyen rápidamente en el medio ambiente acuoso. DMSO se añadió para controlar los ensayos que carecen de un compuesto de ensayo. Interacciones de pantalla primarios se realizaron en polipropileno Placas de 384 pocillos en un volumen final de 34 µl, mientras que las determinaciones de K_d se realizaron en poliestireno placas de 96 pocillos en un volumen final de 135 µl. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora, tiempo suficiente para las reacciones de unión para alcanzar el equilibrio, y las perlas de afinidad se lavaron extensamente con tampón de lavado (PBS 1x, 0,05% de Tween 20) para eliminar la proteína no unida. Las perlas se resuspendieron en tampón de elución (1x PBS, 0,05% Tween 20, 2 mM ligando de afinidad no biotinilado) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 min. La concentración de quinasas en los eluidos se midió por PCR cuantitativa. Cada quinasas se prueba individualmente contra cada compuesto. K_ds se determinaron utilizando puntuación selectividad once serial dilutions. A triple, que es una medida cuantitativa de selectividad de un compuesto frente a un panel de enzimas, puede calcularse para un compuesto dividiendo el número de enzimas para las que un compuesto se encuentra con un conjunto de criterios, (por ejemplo, una constante de unión de 100 nM o menos), por el total número de enzimas probado. La Tabla 1 proporciona una puntuación selectividad quinasas, S₃₅, que se calculó para cada compuesto dividiendo el número de quinasas para las que un compuesto está representada la inhibición de 65% o mayor en comparación con el negativo inhibidores de control que carece (solamente DMSO), dividido por los 290 quinasas distintas probados excluyendo variantes mutantes. (Tenga en cuenta, por aquellos compuestos examinados en un panel de quinasas más grande, como se indica por un asterisco (*) al lado del arreglo S₃₅, el divisor es 321 (Es decir, el panel más grande contiene 321 quinasas diferentes, con exclusión de las variantes mutantes.)).

45 Ejemplo 401

Fosforilación de MEK ELISA

50 MEK1 fosforilación ELISA (Biosource, MEK1 [pSpS218 / 222] kit, Catálogo KHO0321 #) se utilizó para medir la inhibición de la fosforilación de MEK1 en la línea celular de melanoma humano A375 en presencia de los compuestos aquí contenida. La línea celular A375 contiene de tipo salvaje N-Ras, pero tiene un BRAF constitutivamente activa que lleva el V600E mutación. Un total MEK ELISA también se ejecuta en paralelo con el fin de medir la cantidad de tanto fosforilada y no fosforilada MEK 1 (Biosource, kit tMEK, catálogo KHO0291).

55 Las células A375 (de la American Type Culture Collection) se sembraron en placas a 50,000 células por pocillo en DMEM (Mediatech) con suero bovino fetal al 10% (Omega Scientific) en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante la noche en una incubadora a 37 ° C con 10% de CO₂. Las células se lavaron a continuación con PBS y el medio reemplazarse con 0,5% de FBS para la incubación durante la noche. La solución del compuesto de prueba en DMSO se añadió a cada pocillo a concentraciones variables, o alternativamente, una solución de control positivo (un compuesto interno determinado previamente para tener una IC₅₀ de menos de 20 nM en este fosfo-MEK ensayo), o un control negativo (DMSO) se añadió a los pocillos a concentraciones variables. Las células se incubaron con compuesto o de control durante dos horas a 37 ° C. La solución de compuesto se aspiró y las células se lavó con frío PBS. Las células se lisaron entonces durante 30 minutos en el frío con la extracción de células tampón que contiene fosfatasa Inhibidores (Catálogo # FNN0011, Invitrogen) y los inhibidores de la proteasa (catálogo # 11873580001, Roche Applied Science). La placase centrifugó durante 30 minutos para sedimentar los

restos celulares. Los lisados despejados se transfirieron a una placa Nunc de 96 pocillos y el protocolo de ELISA descrito por el fabricante en el catálogo # KH00321 o KH00291 fue seguido. La reacción se leyó a 450 nm usando un lector de placas de ELISA. El porcentaje de inhibición de la fosforilación de MEK1 se determinó para cada compuesto a cada concentración, y la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir el 50% de la fosforilación de MEK1 (IC_{50}). Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Ejemplo 402

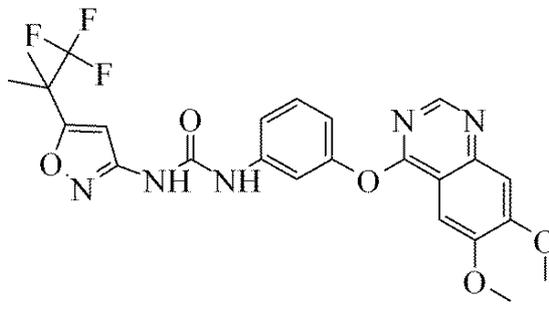
Ensayo de proliferación A375

Las células A375 (derivadas de una línea celular de melanoma humano de tipo salvaje que contiene N-Ras, pero que también tiene una constitutivamente activa BRAF que lleva la mutación V600E obtenida de ATCC), se colocaron en placas a 10,000 células por pocillo en un 96 placa así tratada con TC en medio M3 (cultivo de la célula Mediatech) que contiene suero bovino fetal al 10% (Omega Scientific) y se incubaron durante la noche en una incubadora a 37 ° por debajo del 10% de CO₂. El día siguiente, se reemplazó el medio con 0,5% de FBS en M3 para la incubación durante la noche. En el día tres, se añadió una solución del compuesto de ensayo en DMSO a cada pocillo a diferentes concentraciones, o alternativamente, una solución de control positivo (un compuesto interno determinado previamente para tener una IC_{50} de menos de 20 nM en el ensayo de fosfo-MEK) en DMSO, o un control negativo (DMSO) se añadió a los pocillos a concentraciones variables. Las células se incubaron con el compuesto o control durante 72 horas a 37 ° C bajo 10% de CO₂. Después de la incubación, se añadió Cell Titer Azul reactivo (Promega) a cada pocillo que contienen compuestos o controles, y después se incubó durante 3 horas a 37 ° C bajo 10% de CO₂. La proliferación se midió por fluorescencia con excitación a 560 nm y emisión a 590 nm usando SoftMax Pro. El porcentaje de inhibición de la proliferación se determinó para cada compuesto a cada concentración, y se calculó la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir la proliferación celular en un 50% (IC_{50}). Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Puesto que las modificaciones serán evidentes para los expertos en la técnica, se pretende que la materia reivindicada se limite solamente al ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicaciones

1. Un compuesto que es 1-(3-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-iloxi)fenil)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ol)isoxazol-3-il)ure, que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable, clatrato, solvato o hidrato del mismo.

2. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de una sal de amina; una sal de un metal alcalino; una sal de metal alcalino-térreo; una sal de metal de transición; una sal metálica; una sal de un ácido mineral; y una sal de un ácido orgánico.

3. Una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2, en donde la sal es un clorhidrato.

4. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3 y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5. La composición de la reivindicación 4, en la que la composición se proporciona en una forma de dosificación para la administración oral, parenteral o tópica.

6. La composición de la reivindicación 5, en la que la composición se proporciona en una forma de dosificación sólida, semisólida o líquida para la administración oral seleccionada de un comprimido, una composición que se deshace rápido, un comprimido masticable, una cápsula, una píldora, un trocisco, una gragea, una pastilla, un sello, un pellet, goma de mascar medicada, polvo a granel, polvo o gránulos efervescentes o no efervescentes, una solución, una emulsión, una suspensión, una oblea, una asperja, un elixir y un jarabe.

7. La composición de la reivindicación 6, en la que la composición se proporciona en una cápsula.

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-7 que comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado de un agente quimioterapéutico, un agente anti-proliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o un agente inmunosupresor.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-8 para su uso en terapia.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-8 para su uso en un método para tratar un cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1, la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-8, opcionalmente en el que el cáncer es melanoma, carcinoma papilar de tiroides, cáncer colorrectal, de ovarios, de mama, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, adenocarcinoma de Barrett, glioma, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, leucemia linfoblástica aguda o linfoma no de Hodgkin.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-8 para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1, la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-8, opcionalmente en el que la enfermedad inflamatoria es disfunción inmune, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedad autoinmune, rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- 5 **12.** Un compuesto de la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-8 para su uso en un método para modular la actividad de la quinasa BRAF administrando el compuesto de la reivindicación 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 4-8, opcionalmente en el que la quinasa BRAF es BRAF^{V600E}.
- 10 **13.** El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3 para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer, opcionalmente en donde el cáncer es melanoma, carcinoma papilar de tiroides, cáncer colorrectal, de ovarios, de mama, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, sarcoma, cáncer de estómago, adenocarcinoma de Barret, glioma, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, leucemia linfoblástica aguda o linfoma no de Hodgkin.
- 15 **14.** El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria, opcionalmente en donde la enfermedad inflamatoria es disfunción inmune, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedad autoinmune, rechazo de trasplante de tejido, enfermedad de injerto contra huésped, cicatrización de heridas, enfermedad renal, esclerosis múltiple, tiroiditis, diabetes tipo 1, sarcoidosis, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria
- 20 intestinal, lupus eritematoso sistémico, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 25 **15.** El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 2 o la reivindicación 3 para la fabricación de un medicamento para modular una actividad de la quinasa BRAF, opcionalmente en donde la quinasa BRAF es BRAF^{V600E}.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65