

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 775**

51 Int. Cl.:

A61K 47/50 (2007.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
C07D 235/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2012 PCT/US2012/055277**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13040286**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2012 E 12831417 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2758052**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene un inhibidor HDAC y un ciclopolisacárido**

30 Prioridad:

18.09.2011 US 201161536038 P
23.02.2012 US 201261602408 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2018

73 Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

CHEN, YU;
YANG, LAN;
FENG, FEIYU;
GE, QIUFU;
GUO, DIANWU y
CHEN, YI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 662 775 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene un inhibidor HDAC y un ciclopolisacárido

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud es una solicitud internacional que reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. N° 61/536.038, presentada el 18 de septiembre de 2011 y la solicitud provisional de los Estados Unidos N.º 61/602.408, presentada el 23 de febrero de 2012.

Antecedentes

10 El cáncer es una de las enfermedades más amenazantes de la vida en las que las células en una parte del organismo experimentan un crecimiento fuera de control. De acuerdo con los últimos datos de la American Cancer Society, se estima que hay 1,6 millones de nuevos de cáncer en los Estados Unidos en 2011. El cáncer es la segunda causa principal de muerte en los Estados Unidos (sólo en segundo lugar después de la enfermedad cardíaca) y reclamará más de 570.000 vidas en el año 2011. De hecho, se estima que el 50% de todos los hombres y el 33% de todas las mujeres que viven en los Estados Unidos desarrollarán algún tipo de cáncer en su vida. Por ende, el cáncer constituye una importante carga de salud pública y representa un costo significativo en los Estados Unidos. Durante décadas, la cirugía, la quimioterapia y la radiación eran los tratamientos bien establecidos para diversos cánceres. Los pacientes usualmente reciben una combinación de estos tratamientos según el tipo y la extensión de su enfermedad. Pero la quimioterapia es la opción más importante para el paciente con cáncer cuando es imposible el tratamiento quirúrgico.

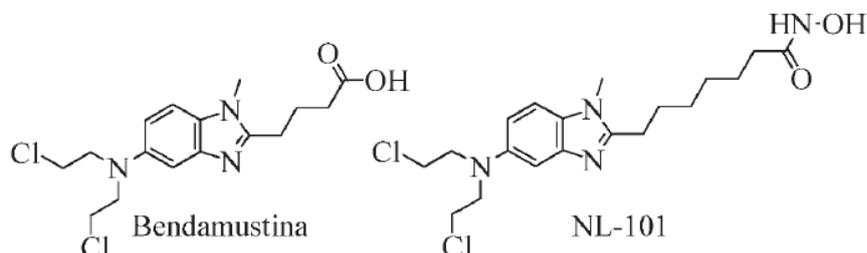
15 La bendamustina, una quimioterapia bien conocida sintetizada por primera vez en 1963, consiste en un resto de mostaza nitrogenada alquilante y un resto de bencimidazol de tipo purina con un efecto análogo a purina sugerido (Barman Balfour JA, et al., *Drugs* 2001; 61: 631-640). La bendamustina mostró tener una actividad sustancial contra linfomas de bajo grado (Herold M, et al., *Blood*, 1999; 94, Suppl 1: 262a), mielomas múltiples (Poenisch W, et al., *Blood* 2000; 96, Suppl 1: 759a) y varios tumores sólidos (Kollmannsberger C, et al., *Anticancer Drugs* 2000; 11: 535-539). También se informó que la bendamustina induce eficazmente la apoptosis en células de linfoma (Chow KUT, et al., *Haematologica*, 2001; 86: 485-493). En marzo de 2008, la FDA concedió la aprobación para lanzar al mercado la bendamustina para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (CLL). En octubre de 2008, la FDA otorgó también la aprobación para comercializar la bendamustina para el tratamiento de linfoma no Hodgkin de células B indolente (NHL) que progresó durante o en un lapso de seis meses de tratamiento con rituximab o un régimen con contenido de rituximab.

20 La actividad clínica de bendamustina como único agente y en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos e inmunoterapéuticos, acoplado con su falta potencial de resistencia cruzada con muchos otros agentes quimioterapéuticos, hacen de la bendamustina una atractiva terapia para pacientes con malignidades hematológicas recién diagnosticadas y refractarias [Leoni LM, *Semin Hematol.* 2011 Apr; 48 Suppl 1:S4-11]. Actualmente, la bendamustina tiene aproximadamente 75 ensayos clínicos activos para una variedad de indicaciones de cáncer, tales como leucemia, linfoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, mieloma múltiple, MDS, cáncer de ovario, cáncer de mama y tumor cerebral. La bendamustina, comercializada por Cefalon (TREANDA™), tiene ventas anuales por 393 millones de dólares en Estados Unidos en el año 2010 y ventas de más de 500 millones de dólares en Estados Unidos en el año 2011. Las ventas pico en 2015 pueden alcanzar mil millones de dólares. El derecho exclusivo de comercialización de la bendamustina en los Estados Unidos expirará en 2015.

25 A pesar de que la bendamustina hizo una significativa contribución al tratamiento del cáncer, las toxicidades limitativas de las dosis y la resistencia farmacológica siguen siendo significativos obstáculos en su uso clínico.

30 En los últimos años, la histona desacetilasa (HDAC) ha emergido como un importante objetivo de la enfermedad para el tratamiento del cáncer [Minucci, S. et al., *Nat Rev Cancer* 2006, 6, 38-51]. Las enzimas HDAC humanas tienen 18 isoformas agrupadas en la clase I-IV de acuerdo con su homología de secuencia. Las clases I, II y IV, comúnmente mencionadas como las HDACs clásicas, se componen de 11 miembros de la familia. Las HDACs de la clase III consisten en 7 enzimas y son distintas de otros miembros de la familia de las HDAC, por ello, se les da un término exclusivo de sirtuinas. La inhibición de la enzima HDAC lleva a la acetilación de la histona que se asocia con la remodelación de la cromatina y desempeña un papel clave en la regulación epigenética de la expresión génica. Además, los inhibidores de HDAC mostraron evocar la acetilación de muchas proteínas no histona importantes tales como HSP90, alfa-tubulina, Ku-70, Bcl-6, importina, cortactina, p53, STAT1, E2F1, GATA-1 y NF-κB, que pueden alterar muchas redes de señalización importantes relacionadas con el tratamiento del cáncer. El mecanismo subyacente de acción de los inhibidores de HDAC incluye la diferenciación, la detención del ciclo celular, la inhibición de la reparación de ADN, la inducción de la apoptosis, la regulación hacia arriba de los supresores tumorales, la regulación hacia abajo de los factores de crecimiento, el estrés oxidativo y la autofagia. En la última década, se ha identificado un gran número de inhibidores de HDAC estructuralmente diversos y al menos 12 inhibidores de HDAC están actualmente en ensayos clínicos humanos para tratamientos de cáncer, incluyendo ácido graso de cadena corta (ácido valproico), hidroxamatos (SAHA, LBH589, PXD101, JNJ-26481585, ITF2357, CUDC-101), tetrapéptidos cíclicos (FK-228), benzamida (MS-275) y varios otros compuestos (CHR-3996, 4SC-201, SB939). Entre ellos, SAHA y FK-228 fueron aprobados por la US FDA para el tratamiento de linfoma de células T cutáneo avanzado.

En el documento WO/2010/085377, reportamos el NL-101, un derivado de bendamustina de funcionalidad dual primero en la clase que inhibe potencialmente la vía de HDAC. La estructura del fármaco progenitor bendamustina y NL-101 se muestra a continuación:

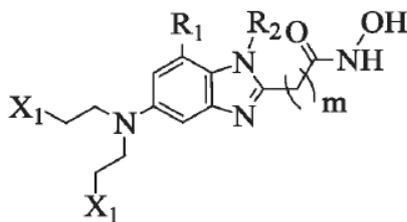


5 El ensayo biológico mostró que NL-101 inhibe potencialmente la enzima HDAC (HDAC1 IC₅₀ de 9 nM). NL-101 se envió a NCI (NSC# 751447) para el control del panel de la línea celular NCI-60. Los datos mostraron que NL-101 es aproximadamente x 25-100 veces más potente que la bendamustina en las líneas celulares NCI-60 que son representativas de una variedad de tipo de cáncer humano. Los sesenta valores GI₅₀ (uno para cada línea celular) conforman la huella de NL-101 y en base a esta huella, el análisis COMPARE se realizó usando el algoritmo COMPARE en el sitio web NCI DTP. Un coeficiente de correlación Pearson (PCC) de >0,8 indica >65% de acuerdo en los patrones de sensibilidad de dos compuestos y una alta probabilidad de un mecanismo de acción común. El resultado de COMPARE mostró que la huella de NL-101 no se correlaciona fuertemente con cualquiera de los compuestos sintéticos NSC (>140.000). De hecho, el compuesto coincidente superior es epidoxoform (un derivado de doxorubicina) con un PCC de 0,676. Las comparaciones directas entre NL-101 y la mostaza nitrogenada convencional (por ejemplo, bendamustina, melfalano y clorambucilo) mostró débiles coeficientes de correlación (PCC < 0,483). Estos resultados de COMPARE sugirió que NL-101 no es sólo otra mostaza nitrogenada convencional sino que posee características mecánicas exclusivas que lo diferencian de los agentes alquilantes de ADN convencionales. En otras palabras, se espera que NL-101 no tenga resistencia cruzada a los agentes alquilantes de ADN convencionales. Por ello, NL-101 podría tener aplicaciones de amplio potencial para pacientes con cáncer que tienen resistencia, recaída o son refractarios a agentes alquilantes de ADN convencionales tales como bendamustina, melfalano, cisplatino y temozolomida.

Hemos desarrollado una formulación de primera generación de NL-101 para el estudio in vivo, que contiene 6 mg/ml de NL-101 en sistema tamponante (1,5% de ácido acético/0,2% de NaOH) con un valor de pH de aproximadamente 4. El estudio animal usando la formulación de primera generación de NL-101 muestra una excelente eficacia in vivo en modelos animales tales como modelo de leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma Philadelphia resistente a imatinib (Ph+ ALL) y cáncer de pulmón. Ph+ ALL es una leucemia común en adultos (~35% de ALL en adultos) y lleva una pobre pronóstico. Vincristina (VCR), doxorubicina (Dox), citarabina (AraC) y ciclofosfamida (CTX) son quimioterapia convencional para el tratamiento de Ph+ ALL. Nuestros datos mostraron que una dosis simple de NL-101 (60 mpk) tiene significativamente una mejor eficacia in vivo que la bendamustina, SAHA, VCR, Dox, AraC y CTX (cada uno dosificado a MTD) en el modelo de Ph+ ALL resistente a imatinib. La dosis semanal de NL-101 a 60 mg/kg tiene una eficacia similar a Sprycel, que es un fármaco objeto de segunda línea aprobado por la FDA para el tratamiento de Ph+ ALL. Sin embargo, la formulación de primera generación de NL-101 tiene desafortunadamente significativas desventajas, tales como bajo valor de pH, potencial precipitación después de la inyección, y serie de efectos secundarios (por ejemplo, cola de ratones dañada después de la inyección iv y a veces muerte súbita de los ratones después de rápida inyección iv debido a cardiotoxicidad). Por ello, hay una fuerte necesidad de desarrollar una formulación de nueva generación NL-101 que puede superar las fallas de la formulación de primera generación, en particular la cardiotoxicidad y se puede usar en futuros ensayos clínicos humanos.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende (a) un ciclopolisacárido y (b) un compuesto de la fórmula (II)

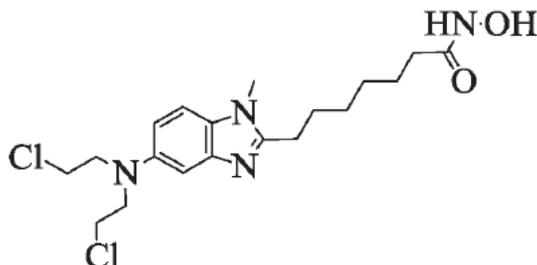


fórmula (II)

en donde R_1 y R_2 son, de modo independiente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, $-C=NH$, amina, ciano, hidroxilo o alcoxi o una de sus sales farmacéuticamente aceptables: en donde m es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16;

y X_1 es halo u OSO_2R_c , en donde R_c es alquilo, alquenilo o alquinilo.

- 5 El compuesto más preferido del compuesto antes descrito está representado por la fórmula (III) (es decir NL-101):



fórmula (III)

10 En otro aspecto, una sal farmacéuticamente aceptable preferida es una sal de clorhidrato, sal de bromhidrato, metansulfonato, toluensulfonato, acetato, fumarato, sulfato, bisulfato, succinato, citrato, fosfato, maleato, nitrato, tartrato, benzoato, bicarbonato, carbonato, sal de hidróxido de sodio, sal de hidróxido de calcio, sal de hidróxido de potasio, sal de trometamina o mezclas de ellos. Una sal farmacéuticamente aceptable más preferida es una sal de clorhidrato, metansulfonato, toluensulfonato, acetato, succinato, citrato, maleato, tartrato o mezclas de ellos. La sal farmacéuticamente aceptable más preferida de todas es una sal de acetato.

15 En otro aspecto, un ciclopolisacárido preferido es α -ciclodextrina o uno de sus derivados, β -ciclodextrina o uno de sus derivados y γ -ciclodextrina o uno de sus derivados. Un ciclopolisacárido más preferido es la β -ciclodextrina o uno de sus derivados. El ciclopolisacárido de máxima preferencia es hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutiléter β -ciclodextrina.

20 Como se muestra más abajo en el Ejemplo 6, nos sorprendió hallar que la composición que comprende NL-101 e hidroxipropil β -ciclodextrina puede reducir de modo significativo la cardiotoxicidad in vivo. Por otra parte, como se muestra más abajo en el Ejemplo 10, en un modelo A549 de xenoinjerto NSCLC, los animales tratados con una composición que comprende NL-101 e hidroxipropil β -ciclodextrina mostraron de modo significativo un menor tamaño tumoral en comparación con animales tratados con el fármaco principal bendamustina y el grupo de vehículo.

Las composiciones de la presente invención son de utilidad en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de una enfermedad inmune.

25 Esta invención también se refiere a una composición para tratar un trastorno neoplásico (por ejemplo, cáncer, síndrome mielodisplásico o enfermedad mieloproliferativa) por administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de composiciones descritas con anterioridad.

30 Por otra parte, esta invención se refiere a una composición para tratar una enfermedad inmune (por ejemplo, artritis reumatoide y esclerosis múltiple) por administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de sus composiciones descritas con anterioridad.

Los detalles de una o varias realizaciones de la invención se establecen en la descripción siguiente. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán obvias de la descripción y de las reivindicaciones.

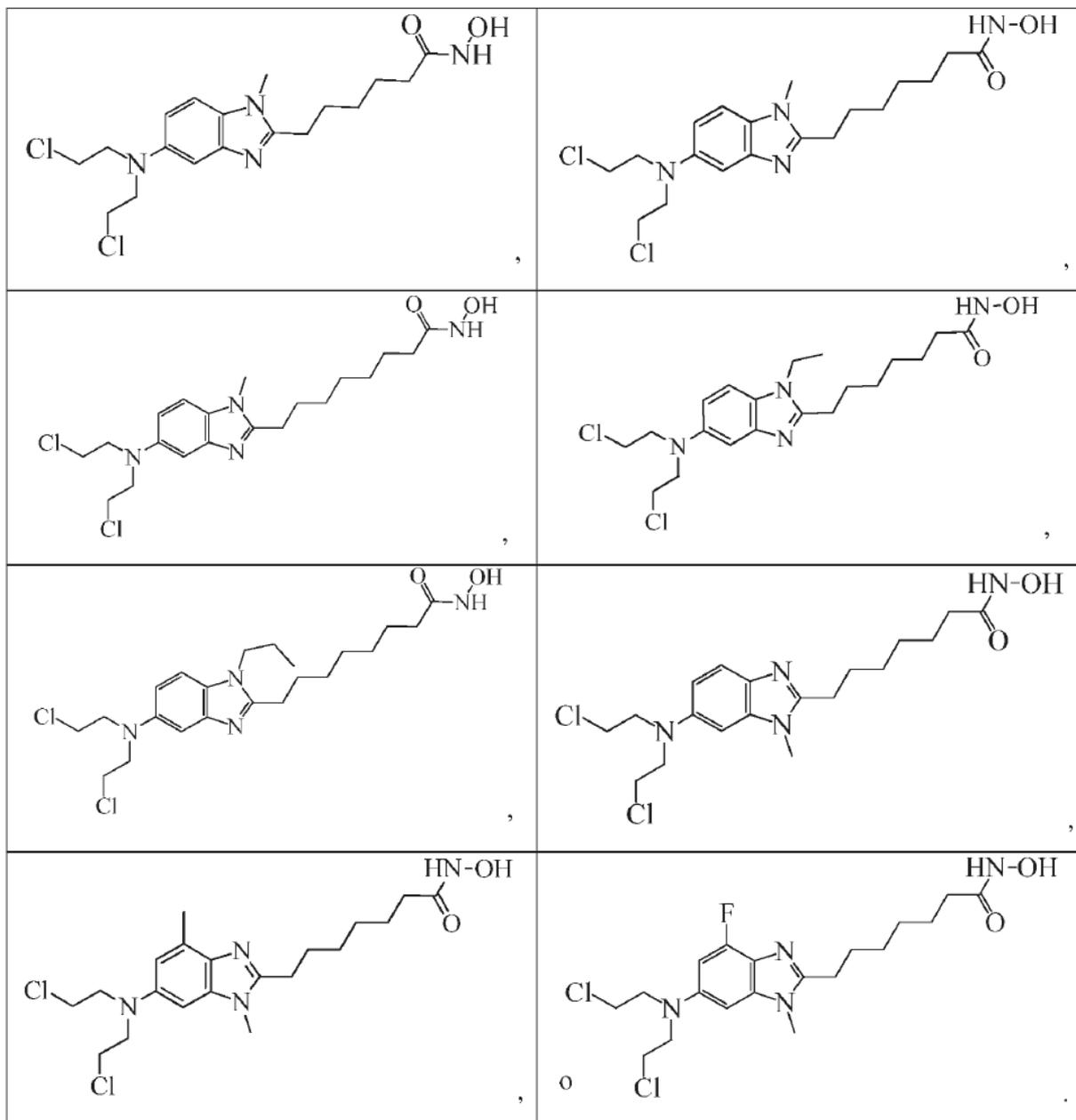
Descripción detallada

35 En una primera realización, la invención es una composición que comprende (a) ciclopolisacárido, y (b) un compuesto de la fórmula (II) ilustrada con anterioridad o sus enantiómeros, diastereómeros, racematos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización de máxima preferencia, la invención es una composición que comprende (a) ciclopolisacárido y (b) un compuesto de la fórmula (III) ilustrada con anterioridad o sus enantiómeros, diastereómeros, racematos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

40

Los compuestos de ejemplo descritos en la presente incluyen lo siguiente:



Los compuestos de la invención pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos.

5 Por consiguiente, los compuestos pueden existir como diastereómeros, enantiómeros o mezclas de ellos. Las síntesis de los compuestos pueden emplear racematos, diastereómeros o enantiómeros como materiales de partida o como intermediarios. Los compuestos diastereoméricos se pueden separar por métodos cromatográficos o cristalización. De modo similar, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando las mismas técnicas u otras conocidas en la técnica. Cada uno de los átomos de carbono asimétricos pueden estar en la configuración R o S y ambas configuraciones están dentro del alcance de la invención.

10 Se debe reconocer que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes y opcionalmente administrarse en la forma de sales o solvatos.

Por ejemplo, está dentro del alcance de la presente invención convertir los compuestos de la presente invención y usarlos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

15 Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, los compuestos se pueden preparar como sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptables al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto

con un ácido farmacéuticamente aceptables inorgánico u orgánico, por ejemplo, halohidratos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato; otros ácidos minerales tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Otras sales por adición de ácido de la presente invención incluyen, sin limitaciones: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno-fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacteriato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isotionato, iso-butilato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Se debe reconocer que las formas de bases libres generalmente difieren en parte de sus respectivas formas de sales en propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero en otros aspectos las sales son equivalentes a sus respectivas formas de bases libres a los fines de la presente invención.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de ácido libre, se puede preparar una sal por adición de base farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánico u orgánica farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas bases son hidróxidos de metales alcalinos que incluyen hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxidos de bario y calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; y diversas bases orgánicas tales como hidróxido de amonio, piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la presente invención. Otras sales de bases de la presente invención incluyen, sin limitaciones: sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y zinc. Las sales de bases orgánicas incluyen, sin limitaciones, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Cabe reconocer que las formas de ácidos libres generalmente difieren en parte de sus respectivas formas de sales en propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero en otros aspectos las sales son equivalentes a sus respectivas formas de ácidos libres a los fines de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con aquellos agentes como haluros de alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, metilo, etilo, iso-propilo y cloruros, bromuros y yoduros de ter-butilo; sulfatos de di-alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo, por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Estas sales permiten la preparación de compuestos tanto solubles en agua como solubles en aceite de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención que comprenden un átomo de nitrógeno terciario se pueden oxidar por aquellos agentes como peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ácido de Caro o perácidos como ácido meta-cloroperóxibenzoico (mCPBA) para formar óxido de amina. Los óxidos de amina de agentes anticáncer se han desarrollado como profármacos y pueden ser solubles en agua.

Ciclopolisacáridos: los ciclopolisacáridos que se pueden emplear en la práctica de esta invención incluyen ciclodextrinas, ciclomanninas, cicloaltrinas, ciclofructinas, y similares. En general, se prefieren los ciclopolisacáridos que comprenden entre 6 y 8 unidades de azúcar. Entre los ciclopolisacáridos preferidos que se pueden emplear figuras las ciclodextrinas.

Las ciclodextrinas son oligómeros cíclicos de dextrosa con una estructura de cono truncado que consiste en una cavidad exterior hidrofílica y una cavidad interior hidrofóbica. Una ciclodextrina puede formar un complejo de inclusión con una molécula huésped por complejación con toda o una parte de una molécula huésped hidrofóbica dentro de su cavidad. El tamaño de la cavidad se determina por el número de unidades de glucopiranososa en la ciclodextrina. Alfa- (α) , beta- (β) y gamma- (γ) ciclodextrinas son las ciclodextrinas más comunes y poseen seis, siete y ocho unidades de glucopiranososa, respectivamente. Como las ciclodextrinas naturales tienen una solubilidad acuosa relativamente baja y se asocian con la toxicidad, los derivados químicamente modificados de la ciclodextrina se desarrollaron para superar estas limitaciones. Estos derivados de ciclodextrina poseen normalmente una modificación química en una o varias de las posiciones 2, 3 ó 6 de los grupos hidroxilo. Los derivados de ciclodextrina se han descrito, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. Nos. 5.134.127, 5.376.645, 5.571.534, 5.874.418, 6.046.177 y 6.133.248.

Como se usan en la presente, los términos "ciclodextrina", " α -ciclodextrina", " β -ciclodextrina y " γ -ciclodextrina" pretenden comprender ciclodextrinas no modificadas, así como sus derivados químicamente modificados. Las composiciones de la invención comprenden un complejo de inclusión de una α -ciclodextrina y un compuesto de las fórmulas (II) o (III).

En otra realización más, la composición comprende una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas (II) o (III).

En una realización de la invención, la composición comprende una ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina.

- 5 En otra realización, la ciclodextrina es una β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina.

En una realización adicional, la ciclodextrina es una β -ciclodextrina.

En otra realización, la ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en una hidroxipropil- β -ciclodextrina (Pitha et al., J Pharm Sci, 84 (8), 927-32 (1995)) y β -ciclodextrina derivada con sulfobutilo (descrita, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos Nros. 5.134.127, 5.376.645, 5.874.418, 6.046.177 y 6.133.248).

- 10 En otra realización, la ciclodextrina es una hidroxipropil β -ciclodextrina.

En otra realización más de la invención, la ciclodextrina es sulfobutiléter- β -ciclodextrina.

- 15 Otros ciclopolicáridos preferidos incluyen, pero sin limitación, β -ciclodextrina sustituida con 2-hidroxi-N,N,N-trimetilpropanamónio, β -ciclodextrina carboximetilada, β -ciclodextrina O-fosfatada, succinil-(2-hidroxi)propil-betaciclodextrina, β -ciclodextrina sulfopropilada, heptakis(6-amino-6-desoxi)- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina O-sulfatada y 6-monodesoxi-6-mono(3-hidroxi)propilamino- β -ciclodextrina.

- 20 La ciclodextrina se puede estar incluida en una cantidad que incrementa la solubilidad del compuesto activo en la composición. En una realización, la cantidad de ciclodextrina incluida dentro de la composición es la cantidad mínima necesaria para solubilizar el fármaco en la composición. En otra realización, la composición es una formulación parenteral y la cantidad de ciclodextrina incluida dentro de la formulación es la cantidad mínima de ciclodextrina necesaria para solubilizar el fármaco.

A fin de determinar la cantidad mínima de ciclodextrina necesaria para solubilizar un compuesto comprendido por las fórmulas II-III, se puede llevar a cabo un gráfico de la solubilidad del compuesto versus la concentración de la ciclodextrina. Al interpolar o extrapolar del gráfico, se puede preparar una composición que contiene la cantidad mínima de ciclodextrina necesaria para disolver la concentración deseada del compuesto activo.

- 25 En una realización, la composición comprende al menos el 2,5% (peso/volumen) de una ciclodextrina. En otra realización, la composición comprende al menos el 5% de una ciclodextrina. En otra realización más, la composición comprende al menos el 10% de una ciclodextrina. En otra realización, la composición comprende del 2,5 al 40% de una ciclodextrina. En otra realización más, la composición comprende del 5% al 20% de una ciclodextrina. En otra realización, la composición comprende del 7,5% al 15% de una ciclodextrina. En otra realización más, la composición comprende aproximadamente el 10% de una ciclodextrina.

- 30 En una realización, la composición comprende al menos el 2,5% (peso/volumen) de una β -ciclodextrina. En otra realización, la composición comprende al menos el 5% de una β -ciclodextrina. En otra realización más, la composición comprende al menos el 10% de una β -ciclodextrina. En otra realización, la composición comprende del 2,5 al 40% de una β -ciclodextrina. En otra realización más, la composición comprende del 5% al 20% de una β -ciclodextrina. En otra realización, la composición comprende del 7,5% al 15% de una β -ciclodextrina. En otra realización más, la composición comprende el 10% de una β -ciclodextrina.

- 35 En una realización, la composición comprende al menos el 2,5% (peso/volumen) de una hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutiléter β -ciclodextrina. En otra realización, la composición comprende al menos el 5% de una hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutiléter β -ciclodextrina. En otra realización más, la composición comprende al menos el 10% de una hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutiléter β -ciclodextrina. En otra realización, la composición comprende del 2,5 al 40% de una hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutiléter β -ciclodextrina. En otra realización más, la composición comprende del 5% al 20% de una hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutiléter β -ciclodextrina. En otra realización, la composición comprende del 7,5% al 15% de una hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutiléter β -ciclodextrina. En otra realización más, la composición comprende el 10% de una hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutiléter β -ciclodextrina.

- 40 En una realización, la composición también comprende agentes de ajuste del pH. En otra realización, los agentes de ajuste del pH son uno o varios ácidos, bases o sales. Los ejemplos de los ácidos que se pueden incluir en la composición incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o mezclas de ellos y ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido L(-)-málico y ácido L(+)-tartárico o mezclas de ellos. Los ejemplos de bases que se pueden incluir en la composición incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, trometamina o mezclas de ellos. Los ejemplos de la sal que se pueden incluir en la composición incluyen bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio o mezclas de ellos. En otra realización, la composición que comprende uno o varios agentes de ajuste del pH tiene un rango de pH de 6,0-9,0, con preferencia, de 7,0-8,0.

Otra realización de la invención es una forma de dosis farmacéutica que incluye una composición farmacéutica que contiene 5 a aproximadamente 500 mg de compuesto de la fórmula (II), o de la fórmula (III).

En otra realización, la composición comprende dextrano. En otra realización más, la composición comprende dextrano en una cantidad que va de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de peso/volumen de dextrano. En otra realización, la composición comprende de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 4% de peso/volumen de dextrano.

5 Cualquier excipiente inerte que se usa comúnmente como un portador o diluyente se puede usar en composiciones de la presente invención, tales como azúcares, polialcoholes, polímeros solubles, sales y lípidos. Los azúcares y polialcoholes que se pueden emplear incluyen, sin limitación, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol. Son ilustrativos de los polímeros solubles que se pueden emplear el polioxietileno, los poloxámeros, la polivinilpirrolidona y el dextrano. Las sales de utilidad incluyen, sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de magnesio y cloruro de calcio. Los lípidos que se pueden emplear incluyen ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de glicerol, glicolípidos y fosfolípidos.

Además, las composiciones también pueden comprender aglutinantes (por ejemplo, acacia, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, glicolato de almidón sódico, Primogel), tampones (por ejemplo, tris-HCL, acetato, fosfato) de diverso pH y potencia iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción en superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácido biliar), inhibidores de proteasa, tensioactivos (por ejemplo, laurilsulfato sódico), mejoradores de la permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol, ciclodextrinas), un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado), estabilizantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes mejoradores de la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), endulzantes (por ejemplo, sacarosa, aspartame, ácido cítrico), agentes saborizantes (por ejemplo, menra, salicilato de metilo o saborizante de naranja), conservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, laurilsulfato sódico), asistentes de flujo (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), plastificantes (por ejemplo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsificantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato sódico), revestimientos poliméricos (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes de revestimiento y formadores de película (por ejemplo, etilcelulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

En una realización, las composiciones se preparan con portadores que protegerán de una rápida eliminación del organismo, como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán obvios para los expertos en la técnica. Los materiales también se pueden obtener en comercios de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidas a células infectadas con anticuerpos monoclonales a antígenos virales) también se pueden usar como portadores farmacéuticamente aceptables. Se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos N.º 4.522.811.

La composición de la invención se puede preparar mezclando una solución de ciclopolisacárido con una solución madre de un compuesto de la fórmula (II). Esta mezcla resultante se mezcla vigorosamente y opcionalmente se somete a la acción de ondas ultrasónicas para obtener una solución acuosa homogénea y equilibrada. Con preferencia, la composición final se filtra antes de usar para inyección. La composición se puede liofilizar opcionalmente para producir un material sólido apropiado para disolución en medio de inyección antes de usar.

Definiciones

“Acilo” significa un sustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula -C(O)-R, en donde R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo, en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo son como se definen en la presente. Los grupos acilo incluyen alcanoil (por ejemplo, acetilo), aroilo (por ejemplo, benzoílo), y heteroarilo.

“Alifático” significa un resto caracterizado por una disposición de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono constituyentes y puede estar saturado o parcialmente insaturado con uno o varios enlaces dobles o triples.

El término “alquilo” se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-20 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₀). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, metileno, etilo, etileno, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo. El término “alquenilo” se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, C₂-C₁₀) y uno o varios enlaces dobles. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo y alilo. El término “alquinilo” se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, C₂-C₁₀) y uno o varios enlaces triples. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1- y 2-butinilo y 1-metil-2-butinilo. El término “alquilamino” se refiere a un -N(R)-alquilo, en donde R puede ser H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo o heteroarilo. “Alcoxi” significa un resto de oxígeno que tiene otro sustituyente de alquilo. “Alcoxicarbonilo” significa un grupo alcoxi unido con un grupo carbonilo. “Oxoalquilo” significa un alquilo, también sustituido con un grupo carbonilo. El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido o cloruro de

ácido.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados saturados que tienen 3 a 30 átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₁₂). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados no aromáticos que tienen 3 a 30 carbonos (por ejemplo, C₃-C₁₂) y uno o varios enlaces dobles. Los ejemplos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos de 5-8 miembros no aromático, bicíclicos de 8-12 miembros bicíclicos o de 11-14 miembros tricíclicos que tienen uno o varios heteroátomos (tales como O, N, S, P o Se). Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo y tetrahidrofurano. El término "heterocicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos de 5-8 miembros no aromáticos, bicíclicos de 8-12 miembros o tricíclicos de 11-14 miembros que tienen uno o varios heteroátomos (tales como O, N, S, P o Se) y uno o varios enlaces dobles.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos de 6 carbonos, bicíclicos de 10 carbonos, tricíclicos de 14 carbonos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno. El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos de 5-8 miembros aromáticos, bicíclicos de 8-12 miembros o tricíclicos de 11-14 miembros que tienen uno o varios heteroátomos (tales como O, N, S, P o Se). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, tienilo, quinolinilo, indolilo y tiazolilo.

Alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, alquilamino, arilo y heteroarilo mencionados con anterioridad incluyen restos tanto sustituidos como no sustituidos. Los posibles sustituyentes en el alquilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilo y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, cicloalquenilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, heterocicloalquenilo C₁-C₂₀, alcoxi C₁-C₁₀, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquil C₁-C₁₀-amino, arilamino, hidroxilo, halo, oxo (O=), tioxo (S=), tio, sililo, alquil C₁-C₁₀-tio, ariltio, alquil C₁-C₁₀-sulfonilo, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amidino, mercapto, amido, tioureído, tiocianato, sulfonamido, guanidina, ureído, ciano, nitro, acilo, tioacilo, aciloxi, carbamido, carbamilo, carboxilo y éster carboxílico. Por otro lado, los posibles sustituyentes en el alquilo, alquenilo o alquinilo incluyen todos los sustituyentes antes mencionados, excepto alquilo C₁-C₁₀. Cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo y heteroarilo también pueden fusionarse entre sí.

"Amino" significa un resto de nitrógeno que tiene otros dos sustituyentes, donde cada sustituyente tiene un átomo de hidrógeno o carbono alfa unido con el nitrógeno. A menos que se indique otra cosa, los compuestos de la invención que contienen restos amino pueden incluir sus derivados protegidos. Los grupos protectores apropiados para restos amino incluyen acetilo, ter-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares.

"Aromático" significa un resto en el que los átomos constituyentes conforman un sistema de anillos insaturados, todos los átomos en el sistema de anillos son sp² hibridados y la cantidad total de electrones pi es igual a 4n+2. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos de anillo sean sólo átomos de carbono o pueden incluir átomos de carbono y no carbono (ver heteroarilo).

"Carbamoilo" significa el radical -OC(O)NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno, de modo independiente, otros dos sustituyentes donde un átomo de hidrógeno o carbono es alfa respecto del nitrógeno. Se observa que los restos carbamoilo pueden incluir sus derivados protegidos. Los ejemplos de grupos protectores apropiados para restos carbamoilo incluyen acetilo, ter-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Se observa que los derivados tanto no protegidos como protegidos entran dentro del alcance de la invención.

"Carbonilo" significa el radical -C(O)-. Se observa que el radical carbonilo también se puede sustituir con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos carbonilo que incluyen ácidos, haluros de ácido, amidas, ésteres y cetonas.

"Carboxi" significa el radical -C(O)O-. Se observa que los compuestos de la invención que contienen restos carboxi pueden incluir sus derivados protegidos, es decir, donde el oxígeno se sustituye con un grupo protector. Los grupos protectores apropiados para restos carboxi incluyen bencilo, ter-butilo y similares.

"Ciano" significa el radical -CN.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo halo-sustituido", como un grupo aislado o parte de un grupo más grande, significa "alquilo" sustituido con uno o varios átomos de "halo", cuando tales términos se definen en esta solicitud. El alquilo halo-sustituido incluye haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, perhaloalquilo, y similares.

"Hidroxi" significa el radical -OH.

"Derivado de imina" significa un derivado que comprende el resto -C(NR)-, en donde R comprende un átomo de

hidrógeno o carbono alfa respecto del nitrógeno.

- 5 “Isómeros” significan cualquier compuesto que tiene iguales fórmulas moleculares pero difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares de otras se determinan “diastereómeros” y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan “enantiómeros” o a veces “isómeros ópticos”. Un átomo de carbono unido con cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un “centro quiral”. Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de dos formas enantiomérica se denomina una “mezcla racémica”.
- “Nitro” significa el radical -NO_2 .
- 10 “Derivados protegidos” significan derivados de inhibidores, en donde un sitio o sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son de utilidad en la preparación de inhibidores o en sí pueden ser activos como inhibidores. Una lista comprehensiva de grupos protectores apropiados puede hallarse en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999.
- 15 “Sustituido o no sustituido” significa que un resto dado puede consistir en sólo sustituyentes de hidrógeno a través de valencias disponibles (no sustituido) o también puede comprender uno o varios sustituyentes no hidrógeno a través de valencias disponibles (sustituido) que no se especifican de otro modo por el nombre del resto dado.
- “Sulfuro” significa -S-R , en donde R es H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfuro particulares son mercapto, sulfuro de alquilo, por ejemplo, sulfuro de metilo (-S-Me); sulfuro de arilo, por ejemplo, sulfuro de fenilo; sulfuro de aralquilo, por ejemplo, sulfuro de bencilo.
- 20 “Sulfinilo” significa el radical -S(O)- . Se observa que el radical sulfinilo también se puede sustituir con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfinilo incluyendo ácidos sulfínicos, sulfnamidas, ésteres de sulfinilo y sulfóxidos.
- “Sulfonilo” significa el radical -S(O)(O)- . Se observa que el radical sulfonilo también se puede sustituir con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfonilo incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.
- 25 “Tiocarbonilo” significa el radical -C(S)- . Se observa que el radical tiocarbonilo también se puede sustituir con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos tiocarbonilo incluyendo tioácidos, tioamidas, tioésteres y tiocetonas.
- 30 “Animal” incluye humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves, y similares).
- “Biodisponibilidad” como se usa en la presente es la fracción o porcentaje de una dosis administrada de un fármaco o composición farmacéutica que alcanza la circulación sistémica intacta. En general, cuando una medicación se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100%. Sin embargo, cuando una medicación se administra por medio de otras vías (por ejemplo, la vía oral), su biodisponibilidad decrece (por ejemplo, debido a la absorción incompleta y el metabolismo de primer pasaje). Los métodos para mejorar la biodisponibilidad incluyen el método farmacológico, la síntesis de sales, la reducción del tamaño de partícula, la complejación, el cambio en forma física, las dispersiones sólidas, el secado por pulverización y la extrusión de fusión en caliente.
- 35 “Enfermedad” incluye específicamente cualquier condición no saludable de un animal o su parte e incluye una condición no saludable que puede ser causa o incidente de una terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, es decir, los “efectos secundarios” de tal terapia.
- 40 “Farmacéuticamente aceptable” significa que aquella que es útil para preparación una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y ni biológicamente indeseable ni indeseable de otro modo e incluye aquella que es aceptable para uso veterinario, así como uso farmacéutico humano.
- 45 “Sales farmacéuticamente aceptables” significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se definió con anterioridad y que poseen la actividad farmacológica deseada. Estas sales incluyen sales por adición de ácidos formados con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales por adición de bases que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas.
- 50 “Profármaco” significa un compuesto que es convertible metabólicamente in vivo en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un inhibidor que comprende un grupo hidroxilo se puede administrar como un éster que se convierte por hidrólisis in vivo en el compuesto hidroxilo.
- “Farmacóforo”, como se define por The International Union of Pure and Applied Chemistry, es un conjunto de características estéricas y electrónicas que es necesario para asegurar las interacciones supramolecular óptimas con un blanco biológico específico y para disparar (o bloquear) su respuesta biológica. Por ejemplo, la camptotecina es el

farmacóforo de los fármacos bien conocidos topotecano e irinotecano. Como otro ejemplo, el farmacóforo de mostaza nitrogenada tiene una fórmula típica de $-N(CH_2CH_2X)_2$ o sus análogos de N-óxido en donde X es un grupo saliente como halo. Los fármacos anticáncer que contienen una mostaza nitrogenada incluyen, pero sin limitación, melfalano, bendamustina, ciclofosfamida, PX-478, TH-302, PR-104, ifofamida, etc.

5 “Portador farmacéuticamente aceptable” significa un disolvente no tóxico, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material que se mezcla con el compuesto de la presente invención a fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosis capaz de administrar al paciente. Los ejemplos de portador farmacéuticamente aceptable incluyen polietilenglicol apropiado (por ejemplo, PEG400), tensioactivo (por ejemplo, Cremophor), o ciclopolisacárido (por ejemplo, hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutiléter β -ciclodextrinas), polímero, liposoma, micela, nanosfera, etc.

10 “Estabilidad” en general se refiere a la duración en que un fármaco retiene sus propiedades sin perder la potencia. A veces, se menciona como vida útil. Los factores que afectan la estabilidad del fármaco incluyen, entre otras cosas, la estructura química del fármaco, la impureza en la formulación, el pH, el contenido de humedad, así como los factores ambientales tales como temperatura, oxidación, luz y humedad relativa. La estabilidad se puede mejorar al proporcionar modificaciones químicas y/o cristalinas apropiadas (por ejemplo, modificaciones superficiales que pueden cambiar la cinética de hidratación; diferentes cristales que pueden tener diferentes propiedades), excipientes (por ejemplo, cualquier otro que la sustancia activa en la forma de dosis), condiciones de envasado, condiciones de almacenamiento, etc.

15 “Cantidad terapéuticamente eficaz” de una composición descrita en la presente se entiende como una cantidad de la composición que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado, en una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, mensurable por algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de un efecto o siente un efecto). Una cantidad eficaz de la composición descrita con anterioridad puede variar de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, con preferencia, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50 mg/kg. Las dosis eficaces también variarán según la vía de administración, así como a posibilidad de la cointeracción con otros agentes. Se entenderá, sin embargo, que la dosis diaria total de las composiciones de la presente invención será decidida por el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno en tratamiento y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o contemporáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

20 Como se usa en la presente, el término “tratar” se refiere a administrar un compuesto a un sujeto que tiene un trastorno neoplásico o inmune o tiene un síntoma o una predisposición a él, con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, aumentar o afectar el trastorno, los síntomas o la predisposición al trastorno. La expresión “una cantidad eficaz” se refiere a la cantidad del agente activo que se requiere para conferir el efecto terapéutico pretendido al sujeto. Las cantidades eficaces pueden variar, como se reconocen por los expertos en la técnica, según la vía de administración, el uso de excipientes y la posibilidad de la cointeracción con otros agentes. Un “sujeto” se refiere a un ser humano y un animal no humano. Los ejemplos de un animal no humano incluyen todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos (en particular, primates superiores), perros, roedores (por ejemplo, ratón o rata), conejillo de Indias, gatos y no mamíferos tales como aves, anfibios, reptiles, etc. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano. En otra realización, el sujeto es un animal experimental o animal apropiado como un modelo de enfermedad.

45 GENERAL

“Terapia combinada” incluye la administración de las composiciones objeto de la presente invención en otra combinación con otros ingredientes biológicamente activos (tales como, pero sin limitación, un segundo agente y diferente agente antineoplásico) y terapias no farmacéuticas (tales como, pero sin limitación, cirugía o radioterapia). Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos o terapias no farmacológicas, con preferencia, compuestos que son capaces de mejorar el efecto de las composiciones de la invención. Las composiciones de la invención se pueden administrar de modo simultáneo (como una preparación simple o preparación separada) o de modo secuencial alas otras terapias. En general, una terapia combinada prevé la administración de dos o más fármacos/tratamientos durante un único ciclo o curso terapéutico.

55 En una realización, las composiciones de la invención se administran en combinación con uno o varios de los agentes quimioterapéuticos tradicionales. Los agentes quimioterapéuticos tradicionales comprenden un amplio rango de tratamientos terapéuticos en el campo oncológico. Estos agentes se administran en varias etapas de la enfermedad a los fines de reducir los tumores, destruir las demás células cancerosas que quedan después de la cirugía, inducir la remisión, mantener la remisión y/o aliviar los síntomas relacionados con el cáncer o su tratamiento. Los de tales agentes incluyen agentes alquilantes tales como nitrosureas (por ejemplo, carmustina, lomustina y estreptozocina),

60

etileniminas (por ejemplo, tiotepa, hexametilmelanina), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfano), hidrazinas y triazinas (por ejemplo, altretamina, procarbazona, dacarbazina y temozolomida) y agentes a base de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino y oxaliplatino); alcaloides vegetales tales como podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel), alcaloides vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina y vinorelbina); antibióticos antitumorales tales como cromomicinas (por ejemplo, dactinomicina y plicamicina), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, mitoxantrona e idarrubicina) y antibióticos misceláneos tales como mitomicina y bleomicina; antimetabolitos tales como antagonistas de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), antagonistas de pirimidina (por ejemplo, 5-fluorouracilo, foxuridina, citarabina, capecitabina, y gemcitabina), antagonistas de purina (por ejemplo, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina) e inhibidores de adenosina desaminasa (por ejemplo, cladribina, fludarabina, nelarabina y pentostatina); inhibidores de la topoisomerasa tales como inhibidores de la topoisomerasa I (topotecano, irinotecano), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido) y antineoplásicos misceláneos tales como inhibidores de ribonucleótido reductasa (hidroxiurea), inhibidor de esteroide adrenocortical (mitotano), agentes antimicrotubulares (estramustina) y retinoides (bexaroteno, isotretinoína, tretinoína (ATRA)).

En un aspecto de la invención, las composiciones se pueden administrar en combinación con uno o varios agentes anticáncer diana que modulan las proteína quinasas implicadas en varios estados patológicos. Los ejemplos de tales quinasas pueden incluir ABL1, ABL2/ARG, ACK1, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALK1/ACVRL1, ALK2/ACVR1, ALK4/ACVR1B, ALK5/TGFBR1, ALK6/BMPR1B, AMPK(A1/B1/G1), AMPK(A1/B1/G2), AMPK(A1/B1/G3), AMPK(A1/B2/G1), AMPK(A2/B1/G1), AMPK(A2/B2/G1), AMPK(A2/B2/G2), ARAF, ARK5/NETAK1, ASK1/MAP3K5, ATM, Aurora A, Aurora B, Aurora C, AXL, BLK, BMPR2, BMX/ETK, BRAF, BRK, BRSK1, BRSK2, BTK, CAMK1a, CAMK1b, CAMK1d, CAMK1g, CAMKIIa, CAMKIIb, CAMKIIc, CAMKIIg, CAMK4, CAMKK1, CAMKK2, CDC7-DBF4, CDK1-ciclina A, CDK1-ciclina B, CDK1-ciclina E, CDK2-ciclina A, CDK2-ciclina A1, CDK2-ciclina E, CDK3-ciclina E, CDK4-ciclina D1, CDK4-ciclina D3, CDK5-p25, CDK5-p35, CDK6-ciclina D1, CDK6-ciclina D3, CDK7-ciclina H, CDK9-ciclina K, CDK9-ciclina T1, CHK1, CHK2, CK1a1, CK1d, CK1epsilon, CK1g1, CK1g2, CK1g3, CK2a, CK2a2, c-KIT, CLK1, CLK2, CLK3, CLK4, c-MER, c-MET, COT1/MAP3K8, CSK, c-SRC, CTK/MATK, DAPK1, DAPK2, DCAMKL1, DCAMKL2, DDR1, DDR2, DLK/MAP3K12, DMPK, DMPK2/CDC42BPG, DNA-PK, DRAK1/STK17A, DYRK1/DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4, EEF2K, EGFR, EIF2AK1, EIF2AK2, EIF2AK3, EIF2AK4/GCN2, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, ERBB2/HER2, ERBB4/HER4, ERK1/MAPK3, ERK2/MAPK1, ERK5/MAPK7, FAK/PTK2, FER, FES/FPS, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1/VEGFR1, FLT3, FLT4/VEGFR3, FMS, FRK/PTK5, FYN, GCK/MAP4K2, GRK1, GRK2, GRK3, GRK4, GRK5, GRK6, GRK7, GSK3a, GSK3b, haspina, HCK, HGK/MAP4K4, HIPK1, HIPK2, HIPK3, HIPK4, HPK1/MAP4K1, IGF1R, IKKa/CHPTK, IKKb/IKBKB, IKKe/IKBKE, IR, IRAK1, IRAK4, IRR/INSRR, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JNK1, JNK2, JNK3, KDR/VEGFR2, KHS/MAP4K5, LATS1, LATS2, LCK, LCK2/ICK, LKB1, LIMK1, LOK/STK10, LRRK2, LYN, LYNB, MAPKAPK2, MAPKAPK3, MAPKAPK5/PRAK, MARK1, MARK2/PAR-1Ba, MARK3, MARK4, MEK1, MEK2, MEKK1, MEKK2, MEKK3, MELK, MINK/MINK1, MKK4, MKK6, MLCK/MYLK, MLCK2/MYLK2, MLK1/MAP3K9, MLK2/MAP3K10, MLK3/MAP3K11, MNK1, MNK2, MRCKa/, CDC42BPA, MRCKb/, CDC42BPB, MSK1/RPS6KA5, MSK2/RPS6KA4, MSSK1/STK23, MST1/STK4, MST2/STK3, MST3/STK24, MST4, mTOR/FRAP1, METSK, MYLK3, MYO3b, NEK1, NEK2, NEK3, NEK4, NEK6, NEK7, NEK9, NEK11, NIK/MAP3K14, NLK, OSR1/OXSR1, P38a/MAPK14, P38b/MAPK11, P38d/MAPK13, P38g/MAPK12, P70S6K/RPS6KB1, p70S6Kb/, RPS6KB2, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PASK, PBK/TOPK, PDGFRa, PDGFRb, PDK1/PDPK1, PDK1/PDHK1, PDK2/PDHK2, PDK3/PDHK3, PDK4/PDHK4, PHKgl, PHKg2, PI3Ka, (p110a/p85a), PI3Kb, (p110b/p85a), PI3Kd, (p110d/p85a), PI3Kg(p120g), PIM1, PIM2, PIM3, PKA, PKAcb, PKAcb, PKCa, PKCb1, PKCb2, PKCd, PKCepsilon, PKCeta, PKCg, PKCiota, PKCmu/PRKDI, PKCnu/PRKD3, PKCteta, PKCzeta, PKD2/PRKD2, PKG1a, PKG1b, PKG2/PRKG2, PKN1/PRK1, PKN2/PRK2, PKN3/PRK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4/SAK, PRKX, PYK2, RAF1, RET, RIPK2, RIPK3, RIPK5, ROCK1, ROCK2, RON/MST1R, ROS/ROS1, RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, SGK1, SGK2, SGK3/SGKL, SIK1, SIK2, SLK/STK2, SNARK/NETAK2, SRMS, SSTK/TSSK6, STK16, STK22D/TSSK1, STK25/YSK1, STK32b/YANK2, STK32c/YANK3, STK33, STK38/NDR1, STK38L/NDR2, STK39/STLK3, SRPK2, SRPK2, SYK, TAK1, TAOK1, TAOK2/TAO1, TAOK3/JIK, TBK1, TEC, TESK1, TGFBR2, TIE2/TEK, TLK1, TLK2, TNIK, TNK1, TRKA, TRKB, TRKC, TRPM7/CHAK1, TSSK2, TSSK3/STK22C, TTBK1, TTBK2, TTK, TXK, TYK1/LTK, TYK2, TYRO3/SKY, ETLK1, ETLK2, ETLK3, VRK1, VRK2, WEE1, WNK1, WNK2, WNK3, YES/YES1, ZAK/MLTK, ZAP70, ZIPK/DAPK3, KINASE, METTANTS, ABL1(E255K), ABL1(F317I), ABL1(G250E), ABL1(H396P), ABL1(M351T), ABL1(Q252H), ABL1(T315I), ABL1(Y253F), ALK (C1156Y), ALK(L1196M), ALK (F1174L), ALK (R1275Q), BRAF(V599E), BTK(E41K), CHK2(I157T), c-Kit(A829P), c-KIT(D816H), c-KIT(D816V), c-Kit(D820E), c-Kit(N822K), C-Kit(T670I), c-Kit(V559D), c-Kit(V559D/V654A), c-Kit(V559D/T6701), C-Kit(V560G), c-KIT(V654A), C-MET(D1228H), C-MET(D1228N), C-MET(F1200I), C-MET(M1250T), C-MET(Y1230A), C-MET(Y1230C), C-MET(Y1230D), C-MET(Y1230H), c-Src(T341M), EGFR(G719C), EGFR(G719S), EGFR(F858R), EGFR(L861Q), EGFR(T790M), EGFR, (F858R,T790M), EGFR(d746-750/T790M), EGFR(d746-750), EGFR(d747-749/A750P), EGFR(d747-752/P753S), EGFR(d752-759), FGFR1(V561M), FGFR2(N549H), FGFR3(G697C), FGFR3(K650E), FGFR3(K650M), FGFR4(N535K), FGFR4(V550E), FGFR4(V550L), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), JAK2 (V617F), LRRK2 (G2019S), LRRK2 (I2020T), LRRK2 (R1441C), p38a(T106M), PDGFRa(D842V), PDGFRa(T6741), PDGFRa(V561D), RET(E762Q), RET(G691S), RET(M918T), RET(R749T), RET(R813Q), RET(V804L), RET(V804M), RET(Y791F), TIF2(R849W), TIF2(Y897S) y TIF2(Y1108F).

En otro aspecto de la invención, las composiciones objeto se pueden administrar en combinación con uno o varios agentes anticáncer diana que modulan los objetos, las vías o los procesos no quinasas. Estos objetos, vías o procesos

5 incluyen las proteínas de choque térmico (por ejemplo, HSP90), poli-ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), factores inducibles por hipoxia (HIF), proteasoma, proteínas de señalización de Wnt/Hedgehog/Notch, TNF-alfa, metaloproteínasa de matriz, farnesiltransferasa, vía apoptótica (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-w), histona desacetilasas (HDAC), histona acetiltransferasas (HAT) y metiltransferasa (por ejemplo, histona lisina metiltransferasas, histona arginina metiltransferasa, ADN metiltransferasa).

10 En otro aspecto de la invención, las composiciones de la invención se administran en combinación con uno o varios de otros agentes anticáncer que incluyen terapias hormonales (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, clomifeno, anastrozol, exemestano, formestano, letrozol, etc), agente de disrupción vascular, terapia génica, terapia del cáncer ARNi, agentes quimioprotectores (por ejemplo, anfostina, mesna, y dexrazoxano), conjugado de anticuerpos (por ejemplo, brentuximab vedotina, ibritumomab tioxelano), inmunoterapia del cáncer tales como interleuquina-2, vacunas anticáncer (por ejemplo, sipuleucel-T) o anticuerpos monoclonales (por ejemplo, bevacizumab, alemtuzumab, rituximab, trastuzumab).

15 En otro aspecto de la invención, las composiciones objeto se administran en combinación con radioterapia o cirugías. La radiación común se suministra comúnmente por vía interna (implante de material radiactivo cerca del sitio del cáncer) o por vía externa desde una máquina que emplea radiación fotónica (rayos X o rayos gamma) o radiación de partículas. Cuando la terapia combinada también comprende tratamiento de radiación, el tratamiento de radiación se puede llevar a cabo en cualquier momento apropiado, siempre que se logre un efecto beneficioso de la coacción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento de radiación. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se logra aun cuando el tratamiento de radiación se remueve temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizá en días o incluso en semanas.

20 En determinadas realizaciones preferidas, las composiciones de la invención se administran en combinación con uno o varios de radioterapia, cirugía o agentes anticáncer que incluyen, agentes que dañan el ADN, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa, agentes microtubulares, inhibidores de EGFR, inhibidores de HER2, inhibidores de VEGFR2, inhibidores de BRAF, inhibidores de Bcr-Ab1, inhibidores de PDGFR, inhibidores de ALK, inhibidores de PLK, inhibidores de MET, agentes epigenéticos, inhibidores de HSP90, inhibidores de PARP, inhibidores de CHK, inhibidor de aromatasa, antagonista del receptor de estrógeno y anticuerpos dirigidos a VEGF, HER2, EGFR, CD50, CD20, CD30, CD33.

25 En determinadas realizaciones preferidas, las composiciones de la invención se administran en combinación con uno o varios de abarelix, acetato de abiraterona, aldesleuquina, alemtuzumab, altretamina, anastrozol, asparaginasa, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bleomicina, bortezombi, brentuximab vedotina, busulfano, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, clomifeno, crizotinib, ciclofosfamida, dasatinib, daunorrubicina liposomal, decitabina, degarelix, denileuquina difitox, denileuquina difitox, denosumab, docetaxel, doxorubicina, doxorubicina liposomal, epirubicina, mesilato de eribulina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, everolimus, exemestano, fludarabina, fluorouracilo, fotemustina, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histreliina, hidroxiurea, ibritumomab tioxelano, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, ipilimumab, ixabepilona, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalano, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, nelarabina, nilotinib, oxaliplatino, paclitaxel, partícula ligada a la proteína paclitaxel, pamidonato, panitumumab, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pemetrexed disodio, pentostatina, raloxifeno, rituximab, sorafenib, estreptozocina, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temsirolimus, tenipósido, talidomida, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, uramustina, vandetanib, vemurafenib, vinorelbina, zoledronato, radioterapia o cirugía.

30 Una amplia variedad de métodos de administración se puede usar junto con las composiciones de la presente invención. Las composiciones de la presente invención se pueden administrar o coadministrar por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, vaginal, intraocular, por suministro local (por ejemplo, por catéter o stent), por vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal. Las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden administrar o coadministrar en formas de dosis de liberación lenta. Las composiciones pueden estar en forma gaseosa, líquida, semilíquida o sólida, formuladas de una manera apropiada por la vía de administración por usar. Para administración oral, las formulaciones orales sólidas apropiadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, pellets, sachets y polvos efervescentes, y similares.

35 Las formulaciones orales líquidas apropiadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites, y similares. Para la administración parenteral, normalmente se usa la reconstitución de un polvo liofilizado.

40 La invención también comprende composiciones para la prevención o el tratamiento de una enfermedad neoplásica o enfermedad inmune. En una realización, la invención se refiere a una composición para tratar una enfermedad neoplásica o enfermedad inmune en un sujeto que necesita de tratamiento que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención. En una realización, la invención también proporciona el uso de una composición de la invención en la fabricación de un medicamento para detener o reducir una enfermedad neoplásica o enfermedad inmune.

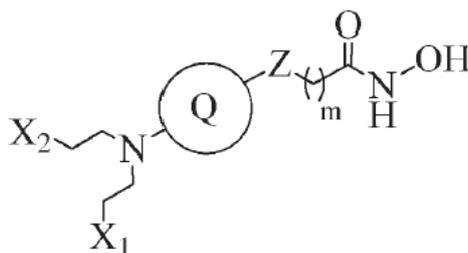
La enfermedad neoplásica incluye cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer del tracto biliar, cáncer de esófago, cáncer estromal gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer uterino, leucemia, linfomas, mieloma múltiple, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, cáncer de vejiga, cáncer renal, sarcoma, mesotelioma, timoma, síndrome mielodisplásico y enfermedad mieloproliferativa.

Bien se sabe que la inmunosupresión es uno de los principales efectos colaterales de muchas quimioterapias convencionales. Por ejemplo, en bajas dosis, la ciclofosfamida se puede usar para tratar enfermedades inmunes tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide y la supresión de rechazos de trasplantes (Emadi A, et al., *Nat Rev Clin Oncol.* 2009 Nov; 6(11):638-47; Perini P, et al. *Neurol Sci.* 2008 Sep; 29 Suppl 2:S233-4.) y también se usa ampliamente en los regímenes de "acondicionamiento" y "movilización" del trasplante de médula ósea, y para el tratamiento de condiciones autoinmunes severas refractarias, tales como lupus eritematoso sistémico (SLE), enfermedad de cambio mínimo, artritis reumatoide severa, granulomatosis de Wegener (con la marca registrada Cytoxan), esclerodermia y esclerosis múltiple (con la marca registrada Revimmune). Además, HDAC emergió recientemente como un blanco promisorio para tratar enfermedad inmune [Szyf M. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Aug; 39(1):62-77]. Por ello, no es difícil imaginar que las composiciones de la presente invención se podrían usar para el tratamiento de una enfermedad inmune.

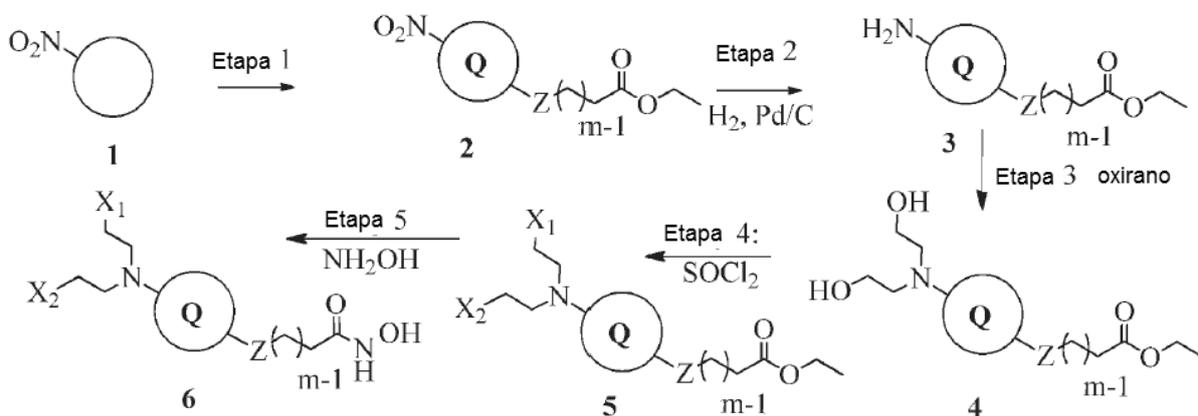
En una realización preferida, la enfermedad inmune se selecciona del grupo que consiste en el rechazo de órganos y tejidos trasplantados, una enfermedad de injerto versus huésped, una enfermedad inflamatoria no autoinmune y una enfermedad autoinmune, en donde dicha enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad del oído interno autoinmune, penfigoide buloso, enfermedad celíaca, mal de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, dermatomiositis, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial, lupus eritematoso, morfea, esclerosis múltiple, miastenia grave, narcolepsia, neuromiotonia, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, esquizofrenia, esclerodermia, arteritis temporal, vasculitis, vitiligo y granulomatosis de Wegener.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

Los compuestos de la invención se pueden preparar por medio de cualquier proceso conocido en el campo. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener por medio de procedimientos estándar de química orgánica. Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas de síntesis representativos que sólo se pretenden como una ilustración.

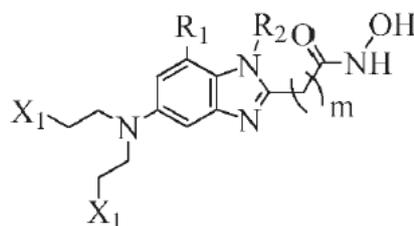


En general, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el esquema general 1 de abajo. X₁, X₂, Q, Z y m en el esquema general 1 son los mismos que los descritos en la sección de la Síntesis anterior.

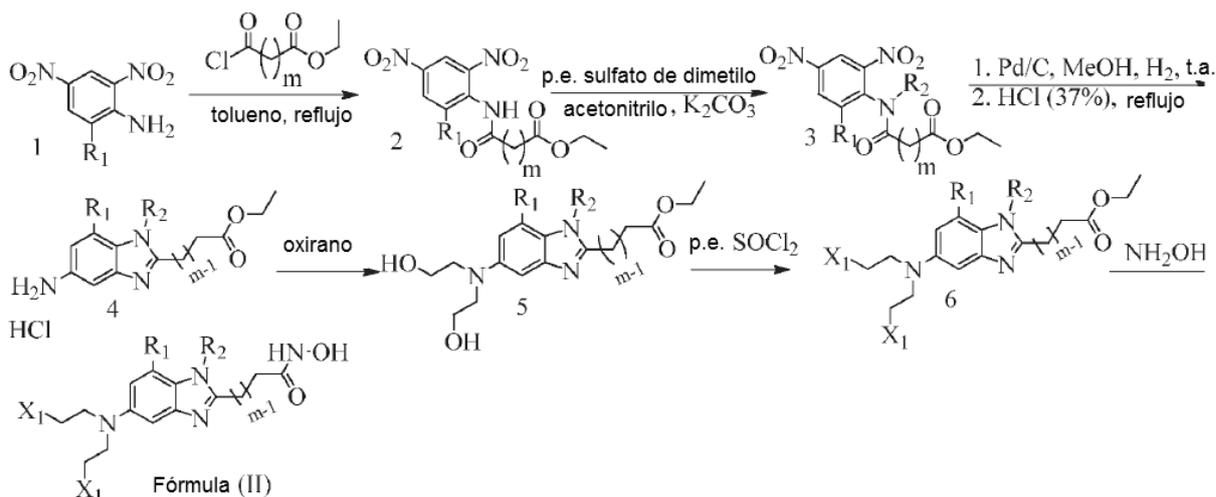


Esquema 1

5 El material de partida (1), un anillo de 5-10 miembros nitro-sustituido, se puede acoplar con un éster carboxílico apropiado para dar el intermediario (2), que luego se puede reducir, por ejemplo, con H₂, Pd/C, en un intermediario amino-sustituido (3). El intermediario resultante (3) puede reaccionar con oxirano para dar fácilmente el intermediario (4), que se puede convertir en el intermediario (5) con alto rendimiento por reacción con un reactivo de cloración tales como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. Finalmente, la hidroxilaminación del intermediario (5) en NH₂OH puede dar como resultado el compuesto diano (6).



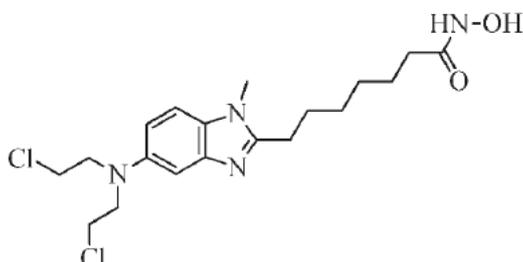
10 Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con el esquema general 2 de abajo. X₁, R₁, R₂, Z y m en el esquema general 2 son los mismos que los descritos en la sección de Síntesis anterior.



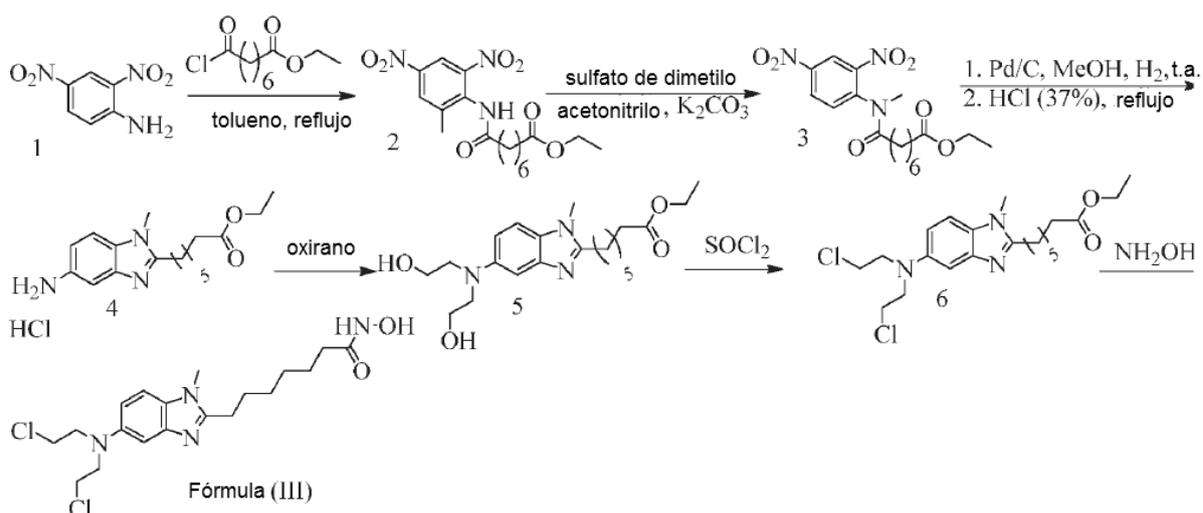
Esquema 2

15 El material de partida (1), una 2,4-dinitroanilina sustituida, se puede acoplar con un cloruro de acilo apropiado para dar un intermediario N-acilado (2). La alquilación de intermediario N-acilado (2) con un agente de alquilación tales como yodometano, metilsilato, sulfato de dimetilo llevará a un intermediario dinitroaromático (3). La reducción del intermediario (3), por ejemplo, con H₂, Pd/C, seguido por deshidratación con ácido formará intermediario de bencimidazol (4). El intermediario (4) puede reaccionar con oxirano para lograr fácilmente el intermediario (5), que se

puede convertir en el intermediario (6) con alto rendimiento por reacción con un reactivo de cloración tales como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. Finalmente, la hidroxilaminación del intermediario (6) en NH_2OH puede dar como resultado el compuesto diana representado por la fórmula (II).

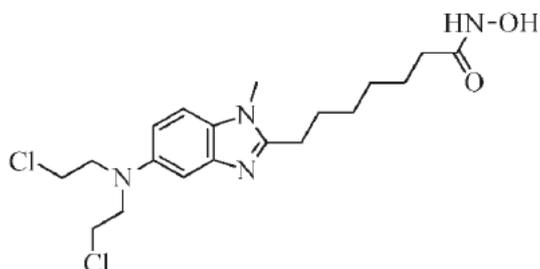


5 El compuesto de la fórmula (III) se puede preparar de acuerdo con el esquema general 3 de abajo.

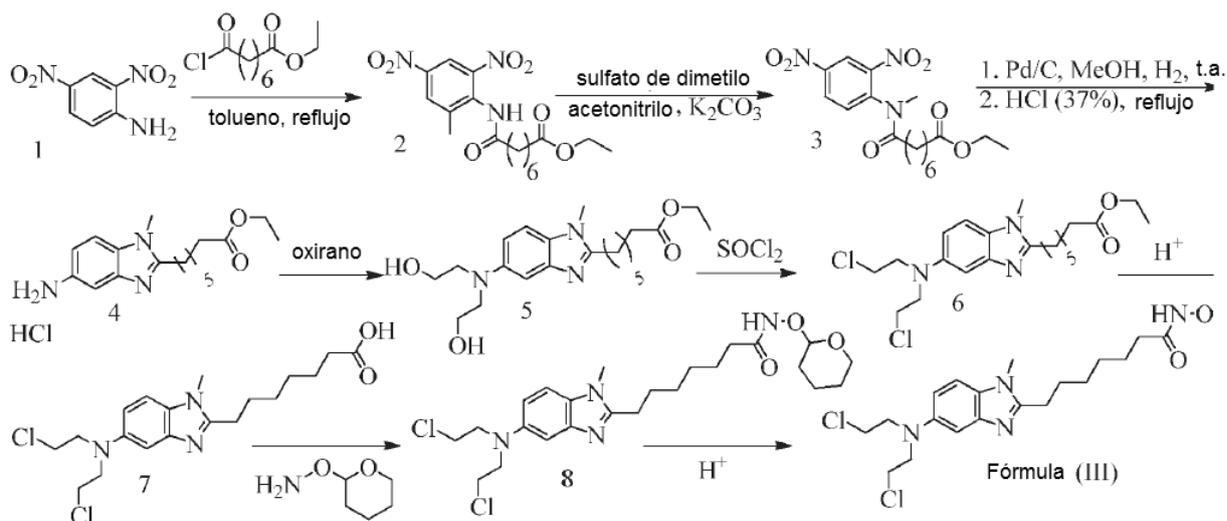


Esquema 3

10 El material de partida (1), una 2,4-dinitroanilina se puede acoplar con un cloruro de acilo apropiado para dar un intermediario N-acilado (2). La alquilación del intermediario N-acilado con un agente de alquilación como sulfato de dimetilo llevará a un intermediario dinitroaromático (3). La reducción del intermediario dinitroaromático (3), por ejemplo, con H_2 , Pd/C, seguido por deshidratación con ácido formará el intermediario de bencimidazol (4). El intermediario (4) puede reaccionar con oxirano para lograr fácilmente el intermediario (5), que se puede convertir en el intermediario (6) con alto rendimiento por reacción con un reactivo de cloración tales como cloruro de tionilo. Finalmente, la hidroxilaminación del intermediario (6) en NH_2OH puede dar como resultado el compuesto diana de fórmula (III).

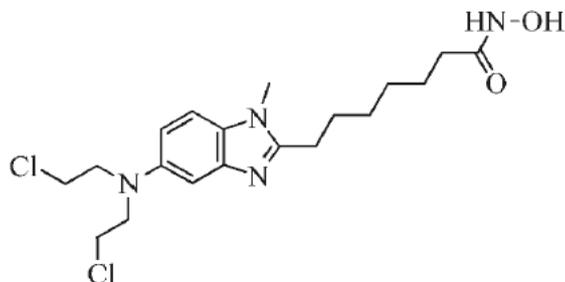


15 Alternativamente, el compuesto de la fórmula (III) se puede preparar de acuerdo con el esquema general 4 de abajo.

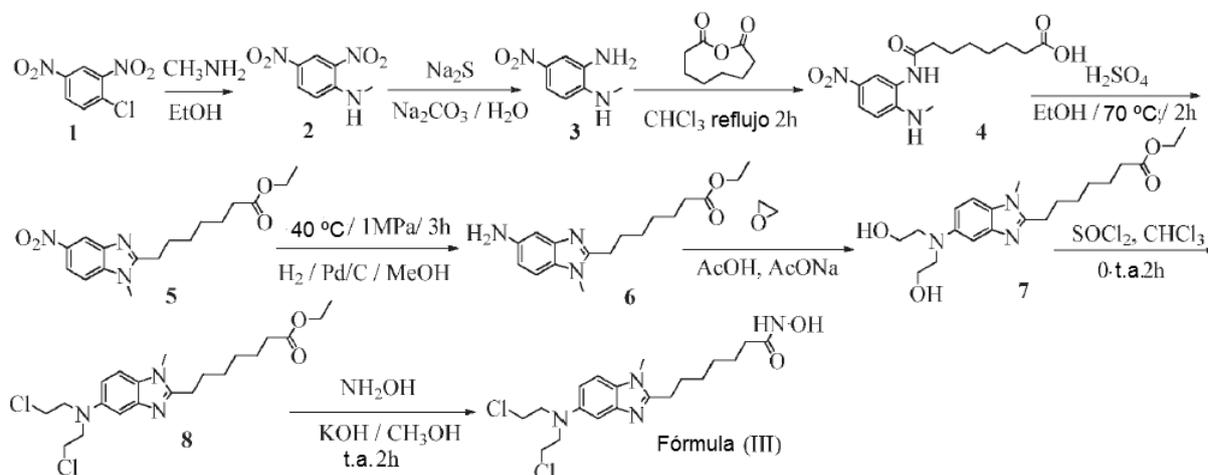


Esquema 4

El material de partida (1), una 2,4-dinitroanilina se puede acoplar con un cloruro de acilo apropiado para dar un intermediario N-acilado (2). La alquilación del intermediario N-acilado con un agente de alquilación tal como sulfato de dimetilo llevará a un intermediario dinitroaromático (3). La reducción del intermediario dinitroaromático (3), por ejemplo con H_2 , Pd/C, seguido por deshidratación con ácido formará el intermediario de benzimidazol (4). El intermediario (4) puede reaccionar con oxirano para lograr fácilmente el intermediario (5), que se puede convertir en el intermediario (6) con alto rendimiento por reacción con un reactivo de cloración tales como cloruro de tionilo. La hidrólisis del intermediario (6) en HCl concentrado llevará al intermediario de ácido carboxílico (7), que se puede acoplar con O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina para obtener el intermediario (8). Finalmente, la hidrólisis del intermediario (8) en ácido dará como resultado el compuesto diana de la fórmula (III).

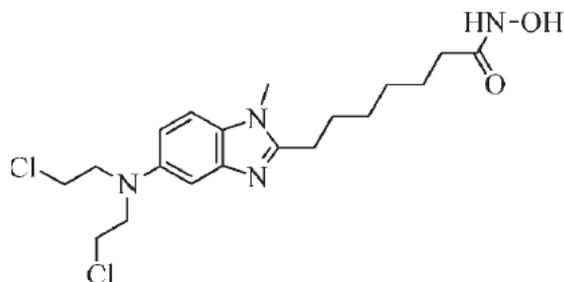


Alternativamente, el compuesto de la fórmula (III) se puede preparar de acuerdo con el Esquema general 5 de abajo.

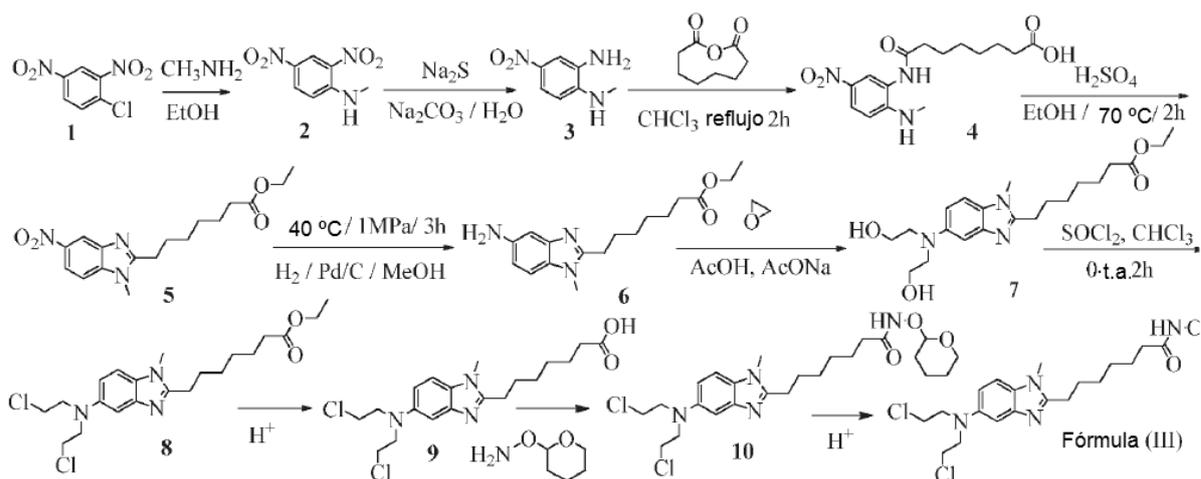


Esquema 5

- 5 El material de partida (1), 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno se puede acoplar con una alquilamina para dar el intermediario (2), que se puede reducir en el intermediario (3) con rendimiento. El intermediario (3) se puede acilar para formar el intermediario (4), que se someterá a una reacción de deshidratación con ácido para obtener el intermediario de bencimidazol (5). El intermediario (5) luego se puede reducir, por ejemplo, con H₂, Pd/C, en un intermediario amino-sustituido (6). El intermediario resultante (6) puede reaccionar con oxirano para lograr fácilmente el intermediario (7), que se puede convertir en el intermediario (8) con alto rendimiento por reacción con un reactivo de cloración tales como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. Finalmente, la hidroxilaminación del intermediario (8) en NH₂OH puede dar como resultado el compuesto diana de la fórmula (III).



- 10 Alternativamente, el compuesto de la fórmula (III) se preparó de acuerdo con el Esquema general 6 de abajo.



Esquema 6

- 15 El material de partida (1), 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno, se puede acoplar con una alquilamina para dar el intermediario (2), que se puede reducir en el intermediario (3) con rendimiento. El intermediario (3) se puede acilar para formar el intermediario (4), que se someterá a una reacción de deshidratación con ácido para obtener el intermediario de bencimidazol (5). El intermediario (5) luego se puede reducir, por ejemplo, con H₂, Pd/C, en un intermediario amino-sustituido (6). El intermediario resultante (6) puede reaccionar con oxirano para lograr fácilmente el intermediario (7), que se puede convertir en el intermediario (8) con alto rendimiento por reacción con un reactivo de cloración tales como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. La hidrólisis del intermediario (8) en HCl concentrado llevará al intermediario de ácido carboxílico (9), que se puede acoplar con O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina para obtener el intermediario (10). Finalmente, la hidrólisis del intermediario (10) en ácido dará como resultado el compuesto diana de la fórmula (III).
- 20
- 25

EJEMPLOS

- 25 Ejemplo 1: Preparación de la formulación del compuesto de la fórmula (III) (también denominado formulación de primera generación NL-101):

Solución 1: preparar solución de ácido acético al 50% (v/v) en agua desionizada, almacenar a temperatura ambiente;

Solución 2: prepare solución al 0,20% (p/v) de NaOH en agua desionizada, almacenar a temperatura ambiente;

Solución 3: preparar 200 mg/ml de compuesto de la fórmula (III) en la Solución 1 (es decir, ácido acético al 50%); la sonicación durante 10-30 segundos será muy útil para disolver el compuesto;

- 30 Finalmente, añadir 970 μ L de Solución 2 en 30 μ L de Solución 3, que lleva a 6 mg/ml de solución del compuesto de la

fórmula (III).

Ejemplo 2: Preparación de una composición de compuesto de la fórmula (III) con hidroxipropil β-ciclodextrina (también denominada formulación NL-101 a base de HPβCD):

Solución 1: preparar solución de ácido acético al 50% (v/v) en agua desionizada, almacenar a temperatura ambiente;

- 5 Solución 2: preparar hidroxipropil β-ciclodextrina al 20% (p/v) por adición de 80 mL de agua desionizada a cada 20 gramos de hidroxipropil β-ciclodextrina, vórtex durante 5 minutos, almacenar a temperatura ambiente;

Solución 3: preparar solución al 5% (p/v) de NaHCO₃ en agua desionizada, almacenar a temperatura ambiente; NaHCO₃ se usa como un agente de ajuste del pH;

- 10 Solución 4: preparar 200 mg/ml de compuesto de la fórmula (III) en Solución 1 (es decir, ácido acético al 50%): la sonicación durante 10-30 segundos será muy útil para disolver el compuesto;

Solución 5: 1:1 mezcla de la Solución 2 y la Solución 3;

Añadir 30 μl de Solución 4 en 970 μL de Solución 5 y mezclar bien, llevando a 6 mg/ml de solución de compuesto de la fórmula (III), con 10% de hidroxipropil β-ciclodextrina, 1,5% de ácido acético, 2,5% de NaHCO₃ y pH de 6-7;

- 15 Filtración de la solución: las formulaciones del compuesto de la fórmula (III) de la etapa (6) se filtró a través de un filtro preesterilizado de 0,2 μm con >98% de recuperación;

Preparación de un liofilizado: las formulaciones de la etapa (7) se liofilizaron para formar el liofilizado en forma de un polvo. La formulación de liofilizado resultante era químicamente estable a las siguientes temperaturas, -20° C, 4° C y temperatura ambiente durante al menos 2 semanas. Se puede almacenar a 4 °C durante más de 2 semanas sin descomposición;

- 20 Estudio de dilución: las formulaciones de la etapa (7) se diluyeron con agua desionizada (x 10 veces) y eran químicamente estables y quedaron en solución sin precipitación (>12 horas).

Ejemplo 3: Preparación de una composición de compuesto de la fórmula (III) con sulfobutiléter β-ciclodextrina (también denominada formulación NL-101 a base de Captisol™):

Solución 1: preparar solución de ácido acético al 50% (v/v) en agua desionizada, almacenar a temperatura ambiente;

- 25 Solución 2: preparar sulfobutiléter β-ciclodextrina al 20% (p/v) por adición de 80 mL de agua desionizada en cada 20 gramos de sulfobutiléter β-ciclodextrina, vórtex durante 5 minutos, almacenar a temperatura ambiente;

Solución 3: preparar solución al 5% (p/v) de NaHCO₃ en agua desionizada, almacenar a temperatura ambiente; se usa aquí NaHCO₃ como un agente de ajuste del pH;

- 30 Solución 4: preparar 200 mg/ml del compuesto de la fórmula (III) en Solución 1 (es decir, ácido acético al 50%): la sonicación durante 10-30 segundos será de utilidad para disolver el compuesto;

Solución 5: 1:1 mezcla de la Solución 2 y la Solución 3;

Añadir 30 μl de la Solución 4 en 970 μL de la Solución 5 y mezclar bien, llevando a 6 mg/ml de solución del compuesto de la fórmula (III), con 10% de sulfobutiléter β-ciclodextrina, 1,5% de ácido acético, 2,5% de NaHCO₃ y pH de 6-7;

- 35 Filtración de la solución: las formulaciones del compuesto de la fórmula (III) de la etapa (6) se filtró a través de un filtro preesterilizado de 0,2 μm con >98% de recuperación;

Preparación de un liofilizado: las formulaciones de la etapa (7) se liofilizaron para formar el liofilizado en forma de un polvo. La formulación de liofilizado resultante era químicamente estable a las siguientes temperaturas, -20° C, 4° C, temperatura ambiente durante al menos 2 semanas. Se puede almacenar a 4 °C durante más de 2 semanas sin descomposición;

- 40 Estudio de dilución: las formulaciones de la etapa (7) se diluyeron con agua desionizada (x 10 veces) y eran químicamente estables y quedaron en solución sin precipitación (>12 horas).

Ejemplo 4: Tris como un agente de ajuste del pH alternativo:

- 45 Tris (CAS #: 77-86-1) se usa ampliamente como un componente de una solución tamponante de pH. Se usa Tris como excipiente en algunos fármacos aprobados por la FDA. Tiene un pKa de 8,30. El sistema tamponante de Tris-ácido acético tiene un intervalo de pH de 7-8, por ende, Tris puede ser un agente de ajuste del pH ideal para la formulación NF-101.

Hemos desarrollado exitosamente una formulación NL-101 a base de HPBCD que contiene Tris contiene con 6 mg/ml

de NL-101, 15% de HPBCD, 250 mM de ácido acético, 333 mM de Tris, pH = 7,4+/- 0,2. La formulación se preparó de la siguiente manera:

Solución 1: preparar 200 mg/ml de NL-101 en 50% de ácido acético;

Solución 2: preparar Tris 1 M, luego diluir a 0,6666 M: (base Tris, F.W.121.14 g/mol).

5 Solución 3: preparar 30% (p/v) de HPBCD en 100 mM de tampón de acetato de sodio (pH = 5,4);

Solución 4: 1:1 mezcla de la Solución 2 y la Solución 3.

Solución final: añadir 970 µL de solución 4 en 30 µl de solución 1, mezclar bien, llevando a 6 mg/ml de NL-101, 15% de HPBCD, 250 mM de ácido acético, 333 mM de Tris, pH = 7,4+/- 0,2.

10 En comparación con NaHCO₃ como un agente de ajuste del pH, es más fácil control precisamente el valor del pH de la formulación NL-101 a base de HPBCD que contiene Tris dentro del rango de pH de 7-8, dado que la formulación que contiene Tris es un sistema tamponante de Tris-ácido acético con un intervalo de tampón teórico de 7-8. El valor del pH neutro de la formulación NL-101 a base de HPBCD que contiene Tris es una clara ventaja para el futuro desarrollo clínico.

Ejemplo 5: Estudio de toxicidad de dosis simple IV en ratones con la formulación de primera generación NL-101:

15 Una dosis simple de formulación de primera generación NL-101 (20, 40, 60, 80 ó 100 mg/kg) se administró lentamente (iv, tiempo de inyección >30 segundos) a los ratones y el cambio del peso corporal se midió durante 14 días para evaluar la toxicidad de las diversas dosis de NL-101. Hallamos que hasta 60 mg/kg de NL-101 no daban como resultado un cambio significativo del peso corporal.

20 Sin embargo, hallamos que la formulación de primera generación tiene muchas ventajas tales como bajo valor de pH, potencial precipitación después de la inyección i.v. y serie de efectos secundarios tales como cola de ratones dañada después de la inyección i.v. Más seriamente, a veces observamos que la rápida inyección i.v. (por ejemplo, tiempo de inyección <5 segundos) de NL-101 puede llevar a la muerte súbita de los ratones.

Ejemplo 6: estudio de toxicidad de dosis simple IV en ratones con la formulación NL-101 a base de HPβCD:

25 Una dosis simple de la formulación NL-101 a base de HPβCD (20, 40, 60, 80, 100 ó 150 mg/kg) en 10% de HPβCD se administró (iv) a ratones y el cambio del peso corporal se midió durante 14 días para evaluar la toxicidad de las diversas dosis de NL-101. Hallamos que hasta 60 mg/kg de NL-101 no daba como resultado un cambio significativo del peso corporal.

30 Nos sorprendimos al hallar que la formulación NL-101 a base de HPβCD puede reducir de modo significativo la cardiotoxicidad in vivo. Los ratones incluso pueden sobrevivir bajo rápida inyección (t<5 segundos) de 150 mg/kg de NL-101. De modo más importante, no observamos un estrés cardiorrespiratorio en ratones en una dosis terapéuticamente eficaz de 60 mg/kg. Además, esta formulación también tiene muchas otras ventajas, tales como pH neutro, solución de inyección transparente y estable, ningún problema de precipitación después de la inyección iv y ninguna cola de ratón dañada después de la inyección iv. Por ello, la formulación NL-101 a base de HPβCD será una formulación ideal para usar en NL-101 MTD, PK, estudio de eficacia in vivo y estudio que permite IND. Estamos desarrollando activamente la formulación NL-101 a base de HPβCD para ensayo clínico humano futuro.

Ejemplo 7: Estudio de toxicidad de dosis simple IV en ratones con la formulación NL-101 a base de Captisol™:

40 Una dosis simple de formulación NL-101 a base de Captisol™ (20, 40, 60, 80, 100 ó 150 mg/kg) en 10% de Captisol™ se administró (iv) a ratones y el cambio del peso corporal se midió durante 14 días para evaluar la toxicidad de las diversas dosis de NL-101. Hallamos que hasta 60 mg/kg de NL-101 no daba como resultado un cambio significativo en peso corporal.

45 Estamos complacidos en hallar que la formulación NL-101 a base de Captisol™ también puede reducir de modo significativo la cardiotoxicidad in vivo. Los ratones incluso pueden sobrevivir bajo rápida inyección (t<5 segundos) de 150 mg/kg de NL-101. De modo más importante, no observamos un estrés cardiorrespiratorio en ratones en una dosis terapéuticamente eficaz de 60 mg/kg. Además, esta formulación también tiene muchas otras ventajas, tales como pH neutro, solución de inyección transparente y estable, ningún problema de precipitación después de la inyección iv y ninguna cola de ratón dañada después de la inyección iv. Por ello, la formulación NL-101 a base de Captisol™ también será una formulación ideal para usar en NL-101 MTD, PK, estudio de eficacia in vivo, estudio que permite IND, así como en el ensayo clínico humano futuro.

Ejemplo 8: Estudio de toxicidad de múltiples dosis IV en ratones con la formulación NL-101 a base de HPβCD:

50 Múltiples dosis de la formulación NL-101 a base de HPβCD (60 mg/kg) en 10% de HPβCD se administraron (iv) a ratones y el cambio del peso corporal se midió para evaluar la toxicidad de las diversas dosis de NL-101. Hallamos que los ratones pueden tolerar bien múltiples dosis de 60 mg/kg de NL-101 sin un cambio significativo del peso corporal.

Por ejemplo, los ratones se pueden dosificar a 60 mg/kg los días 1, 4, 8, 11, 18, 25. Otro esquema de dosificación viable es 60 mg/kg los días 1, 2, 8, 15, 22, 29.

Ejemplo 9: Estudio de toxicidad de múltiples dosis IV en ratones con la formulación NL-101 a base de Captisol™:

5 Múltiples dosis de formulación NL-101 a base de Captisol™ (60 mg/kg) en 10% de Captisol™ se administraron (iv) a ratones y el cambio del peso corporal se midió para evaluar la toxicidad de las diversas dosis de NL-101. Hallamos que los ratones pueden tolerar bien múltiples dosis de 60 mg/kg de NL-101 sin un cambio significativo del peso corporal. Por ejemplo, los ratones se pueden dosificar a 60 mg/kg los días 1, 4, 8, 11, 18, 25. Otro esquema de dosificación viable es 60 mg/kg los días 1, 2, 8, 15, 22, 29.

10 Ejemplo 10: Eficacia de la formulación NL-101 a base de HPβCD en modelo de xenoinjerto A549 de cáncer de pulmón humano de células no pequeñas

15 Animal: los ratones balb/c de 5 a 6 semanas de edad se mantuvieron 5 por jaula con una cubierta de filtro de aire bajo la luz (ciclo de 12 horas de luz/oscuridad, luz encendida a 6H00) y ambiente controlado a temperatura (22 ± 1 °C). Todas las manipulaciones de animales se llevaron a cabo bajo una campana laminar esterilizada. Los animales tenían un acceso ad libitum a comida para ratones Purina (Pro Lab PMH 4018, marca registrada de Agway, Siracusa, N.Y.) y agua. Estos estudios en animales se llevaron a cabo de acuerdo con las "Guidelines for Care and Use of Experimental Animals".

Cultivo de células tumorales: se cultivaron células humanas de NSCLC A549 en el medio de cultivo apropiado. Las células se cultivaron en su fase de crecimiento logarítmico para la preparación de implante de tumor.

20 Implante de tumor: se implantaron células tumorales humanas (2,5 a 5,0 x 10⁶ células) por vía subcutánea en 0,2 mL de medio con contenido del 30% de Matrigel en los dos flancos de ratones balb/c nu/nu a través de una aguja de 1 a 2 cm de largo de calibre 20.

25 Tratamientos: 2 a 3 semanas después del implante de células tumorales, se seleccionaron los animales que desarrollaron tumores sólidos s.c. y se dividieron en varios grupos homogéneos (n = 6 animales por grupo o dosis) con respecto al tamaño tumoral (100-200 mm³). Los animales se dosificaron i.v. con 60 mg/kg de la siguiente formulación los días 1, 4, 8, 11, 18, 25.

Grupo de vehículo: 10% de HPβCD, 1,5% de ácido acético, 2,5% de NaHCO₃;

Grupo NL-101: 6 mg/ml, 10% de HPβCD, 1,5% de ácido acético, 2,5% de NaHCO₃;

Grupo de bendamustina: 6 mg/ml, 10% de HPβCD, 1,5% de ácido acético, 2,5% de NaHCO₃.

30 Evaluación de la eficacia: se realizaron mediciones de tumores sólidos subcutáneos el día de la primera inyección y a intervalos de 4 días después de ello. Los dos diámetros perpendiculares más grandes de cada tumor se midieron con calibres y los tamaños tumorales se estimaron usando la fórmula:

TV=LxW/2, donde TV: volumen tumoral; L: largo; W: ancho. Los pesos corporales de los animales también se anotaron. Los resultados se presentan en la tabla de abajo.

Grupo	Animal (inicio)	Animal (final)	Peso corporal (g)	Peso tumoral (g)	Volumen tumoral (mm ³)	T/C (%)
Control	10	10	28,8 ± 1,7	1,94 ± 0,3	2080,8 ± 552,8	/
NL-101	6	6	27,6 ± 2,9	0,88 ± 0,2*	772,7 ± 235,6*	37,7
Bendamustina	6	6	28,6 ± 1,9	1,97 ± 0,5	1716,5 ± 550,6	71,9

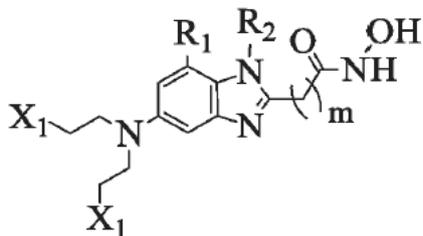
* p < 0,01 vs. grupo de control

35 Los datos anteriores muestran que la composición NL-101 a base de HPβCD tiene una excelente eficacia in vivo en un modelo de xenoinjerto A549 sin evidencia de significativa citotoxicidad general y cardiotoxicidad.

Después de una extensiva evaluación, la formulación NL-101 a base de HPβCD se seleccionó para el estudio que permite IND.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende (a) un ciclopolisacárido y (b) un compuesto de la fórmula (II)



, en donde R₁ y R₂ son, de modo independiente, H,

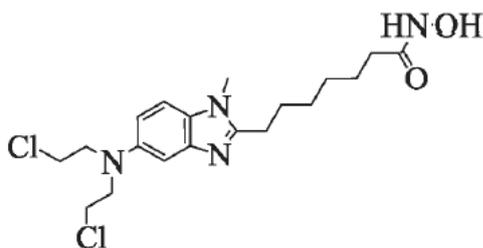
alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, -C=NH, amina, ciano, hidroxilo o alcoxi o una de sus sales farmacéuticamente aceptables: en donde

m es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16; y

X₁ es halo u OSO₂R_c, en donde R_c es alquilo, alqueniilo o alquinilo.

2. La composición según la reivindicación 1, en donde X₁ es halo y m es 5, 6, 7 u 8.

3. La composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la fórmula (III)



4. La composición según la reivindicación 1, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, sal de bromhidrato, metansulfonato, toluensulfonato, acetato, fumarato, sulfato, bisulfato, succinato, citrato, fosfato, maleato, nitrato, tartrato, benzoato, bicarbonato, carbonato, sal de hidróxido de sodio, sal de hidróxido de calcio, sal de hidróxido de potasio, sal de trometamina (Tris) o mezclas de ellos, preferiblemente una sal de clorhidrato, metansulfonato, toluensulfonato, acetato, succinato, citrato, maleato, tartrato o mezclas de ellos y con máxima preferencia, una sal de acetato.

5. La composición según la reivindicación 1, en donde el ciclopolisacárido es una ciclodextrina.

6. La composición según la reivindicación 5, en donde dicha ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en α-ciclodextrina o uno de sus derivados, β-ciclodextrina o uno de sus derivados y γ-ciclodextrina o uno de sus derivados.

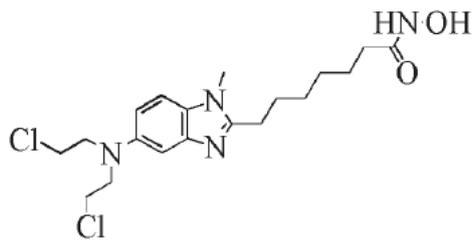
7. La composición según la reivindicación 6, en donde dicha ciclodextrina es β-ciclodextrina o un derivado.

8. La composición según la reivindicación 7, en donde dicha β-ciclodextrina es una hidroxipropil 3- ciclodextrina o sulfobutiléter 3-ciclodextrina.

9. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición también contiene un agente de ajuste del pH.

10. La composición según la reivindicación 9, en donde dicho agente de ajuste del pH es bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, trometamina (Tris) o mezclas de ellos, preferiblemente bicarbonato de sodio, trometamina (Tris) o mezclas de ellos.

11. Una composición que comprende (a) una ciclodextrina, (b) un compuesto de la fórmula (III)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (c) un agente de ajuste del pH.

- 5 12. La composición según la reivindicación 11, en donde dicha ciclodextrina es β -ciclodextrina o uno de sus derivados, preferiblemente hidroxipropil 3-ciclodextrina o sulfobutiléter 3-ciclodextrina.
13. La composición según la reivindicación 11, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, metansulfonato, toluensulfonato, acetato, succinato, citrato, maleato, tartrato o mezclas de ellos, preferiblemente una sal de acetato.
- 10 14. La composición según la reivindicación 11, en donde dicho agente de ajuste del pH es bicarbonato, carbonato, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, trometamina, o mezclas de ellos, preferiblemente bicarbonato de sodio.
- 15 15. La composición según la reivindicación 11, en donde dicha ciclodextrina es una hidroxipropil β -ciclodextrina o sulfobutiléter 3-ciclodextrina, dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal de acetato y dicho agente de ajuste del pH es bicarbonato de sodio.
16. La composición según la reivindicación 11, en donde la composición tiene un rango del pH de 6,0 a 9,0, preferiblemente de 7,0 a 8,0.
17. La composición según la reivindicación 11, en donde la ciclodextrina está presente en una concentración del 0,5% al 40% en peso/volumen, preferiblemente en una concentración del 2,5% al 20% en peso/volumen.
- 20 18. Una forma de dosis farmacéutica que comprende una composición farmacéutica según la reivindicación 11, en donde la forma de dosis farmacéutica comprende 5 mg a 500 mg de compuesto representado por la fórmula (III).
19. Una preparación liofilizada de la composición según la reivindicación 11, en donde la preparación se envasa en un vial u otro recipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 20. Una composición según la reivindicación 11 para usar en un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica o una enfermedad inmune que comprende la administración de una cantidad eficaz de dicha composición, ya sea sola o en combinación con otras terapias a un sujeto que lo necesita.
- 30 21. Una composición para usar en un método según la reivindicación 20, en donde dicha enfermedad neoplásica es cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer del tracto biliar, cáncer de esófago, cáncer estromal gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer uterino, leucemia, linfomas, mieloma múltiple, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, cáncer de vejiga, cáncer renal, sarcoma, mesotelioma, timoma, síndrome mielodisplásico o enfermedad mieloproliferativa.
- 35 22. Una composición para usar en un método según la reivindicación 20, en donde dicha enfermedad neoplásica es leucemia, linfomas, mieloma múltiple, cáncer de pulmón, cáncer de mama, síndrome mielodisplásico, enfermedad mieloproliferativa, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de esófago, tumor estromal gastrointestinal, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer uterino o melanoma.