

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 332**

51 Int. Cl.:

C07D 213/56 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2013 PCT/US2013/057565**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14036426**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2013 E 13760222 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2890680**

54 Título: **N-(3-fluorobencil)-2-(5-(4-morfolinofenil)piridin-2-il) acetamida como moduladores de la proteína tirosina quinasa**

30 Prioridad:

30.08.2012 US 201261695100 P
13.03.2013 US 201361779868 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.04.2018

73 Titular/es:

ATHENEX, INC. (100.0%)
701 Ellicott Street
Buffalo, NY 14203, US

72 Inventor/es:

HANGAUER, DAVID, G.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 664 332 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

N-(3-fluorobencil)-2-(5-(4-morfolinofenil)piridin-2-il) acetamida como moduladores de la proteína tirosina quinasa

Referencia cruzada a la aplicación relacionada

5 Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de las Solicitudes de los Estados Unidos con los números de serie 61/695,100, presentada el 30 de agosto de 2012 y 61/779,868, presentada el 13 de marzo de 2013.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos para la síntesis N-(3-fluorobencil)-2-(5-(4-morfolinofenil)piridin-2-il)acetamida (compuesto 1) sustancialmente pura, y sales de los mismos. También se describen los procedimientos de uso de tales composiciones.

10 Antecedentes de la invención

La transducción de señales es cualquier procedimiento mediante el cual una célula convierte un tipo de señal o estímulo en otro. Los procedimientos denominados como transducción de señales a menudo implican una secuencia de reacciones bioquímicas dentro de la célula, que son llevadas a cabo por enzimas y unidas a través de segundos mensajeros. En muchos procedimientos de transducción, un número creciente de enzimas y otras moléculas se implican en los eventos que proceden del estímulo inicial. En tales casos, la cadena de etapas se denomina "cascada de señalización" o "vía de segundo mensajero" y a menudo da como resultado un pequeño estímulo que provoca una gran respuesta. Una clase de moléculas implicadas en la transducción de señales es la familia de enzimas quinasas. El grupo más grande de quinasas son las proteínas quinasas, que actúan y modifican la actividad de proteínas específicas. Estas se utilizan ampliamente para transmitir señales y controlar procedimientos complejos en las células.

Las proteínas quinasas son una clase grande de enzimas que catalizan la transferencia del γ -fosfato del ATP al grupo hidroxilo en la cadena lateral de Ser/Thr o Tyr en proteínas y péptidos y están íntimamente implicadas en el control de diversas funciones celulares importantes, tal vez más notablemente: transducción de señal, diferenciación y proliferación. Se estima que hay aproximadamente 2,000 proteínas quinasas distintas en el cuerpo humano, y aunque cada una de estas fosforila sustratos de proteínas/péptidos particulares, todas se unen al mismo segundo sustrato, ATP, en un bolsillo altamente conservado. Las proteínas fosfatasa catalizan la transferencia de fosfato en la dirección opuesta.

Una tirosina quinasa es una enzima que puede transferir un grupo fosfato de ATP a un residuo de tirosina en una proteína. La fosforilación de proteínas mediante quinasas es un mecanismo importante en la transducción de señales para la regulación de la actividad enzimática. Las tirosina quinasas se dividen en dos grupos; aquellos que son proteínas citoplásmicas y las quinasas unidas al receptor transmembrana. En humanos, hay 32 proteínas tirosina quinasas citoplásmicas y 58 proteínas tirosina quinasas unidas al receptor. Las hormonas y los factores de crecimiento que actúan sobre los receptores unidos a tirosina quinasa de superficie celular generalmente son promotores del crecimiento y funcionan para estimular la división celular (por ejemplo, insulina, factor de crecimiento similar a insulina 1, factor de crecimiento epidérmico).

Los inhibidores de diversas proteínas quinasas o proteínas fosfatasa conocidas tienen una variedad de aplicaciones terapéuticas. Un posible uso terapéutico prometedor para los inhibidores de proteína quinasa o proteína fosfatasa es como agentes anticancerígenos. Aproximadamente el 50% de los productos de oncogenes conocidos son proteínas tirosina quinasas (PTK) y se ha demostrado que su actividad de quinasas conduce a la transformación celular.

Las PTK se pueden clasificar en dos categorías, las PTK receptoras de membrana (por ejemplo, las PTK de receptor de factor de crecimiento) y las PTK no receptoras (por ejemplo, la familia Src de productos de protooncógen). Hay al menos 9 miembros de la familia Src de PTK no receptoras con pp60^{c-src} (denominado en lo que sigue simplemente "Src") que es el prototipo PTK de la familia en el que los dominios catalíticos de aproximadamente 300 aminoácidos están altamente conservados. La hiperactivación de Src ha sido reportada en un número de cánceres humanos, incluidos los de colon, mama, pulmón, vejiga y piel, así como en cáncer gástrico, leucemia de células pilosas y neuroblastoma. Las señales de proliferación celular sobreestimuladas de los receptores transmembrana (por ejemplo, EGFR y p185HER2/Neu) al interior de la célula también parecen pasar a través de Src. En consecuencia, recientemente se ha propuesto que Src es un objetivo universal para la terapia del cáncer, porque la hiperactivación (sin mutación) está implicada en la iniciación, progresión y metástasis del tumor para muchos tipos de tumores humanos importantes.

Las células cancerosas son, por definición, heterogéneas. Por ejemplo, dentro de un solo tipo de tejido o célula, múltiples "mecanismos" mutacionales pueden conducir al desarrollo de cáncer. Como tal, frecuentemente existe heterogeneidad entre células cancerosas tomadas de tumores del mismo tejido y del mismo tipo que se han

5 originado en diferentes individuos. Los "mecanismos" mutacionales observados frecuentemente asociados con algunos cánceres pueden diferir entre un tipo de tejido y otro (por ejemplo, los "mecanismos" mutacionales frecuentemente observados que conducen al cáncer de colon pueden diferir de los "mecanismos" frecuentemente observados que conducen a las leucemias). Por lo tanto, a menudo es difícil predecir si un cáncer particular responderá a un agente quimioterapéutico particular (Cancer Medicine, 5th edition, Bast et al., B. C. Decker Inc., Hamilton, Ontario).

10 Los gliomas malignos causan más de 15,000 muertes por cáncer en los Estados Unidos cada año. Estos tumores cerebrales se encuentran entre los cánceres humanos más difíciles de tratar, incluso con cirugía extensa, radioterapia y quimioterapia, la supervivencia sigue siendo deficiente. El fármaco de quimioterapia más usado ampliamente para tratar pacientes con glioma es Temodar (Temozolamida). Incluso con la mejor terapia actual disponible, la probabilidad de que un paciente con glioblastoma sobreviva al menos dos años es del 9%. El edema cerebral también es un problema grave para estos pacientes con cáncer de cerebro y a menudo requieren tratamiento con corticosteroides para reducir el edema, pero luego están sujetos a los efectos secundarios esteroides comunes de la inmunosupresión, la hipertensión y la dependencia de los esteroides. Un desafío importante en el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de gliomas y metástasis cerebrales es que muy pocos fármacos antitumorales de molécula pequeña son capaces de penetrar el cerebro lo suficientemente bien como para proporcionar niveles de fármacos terapéuticamente eficaces. En consecuencia, el desarrollo de fármacos más efectivos para tratar el cáncer de cerebro y las metástasis cerebrales es una gran necesidad médica no cubierta. La presente invención aborda estas necesidades.

20 Debido a que las quinasas están implicadas en la regulación de una amplia variedad de vías de transducción de señal celular normal (por ejemplo, crecimiento celular, diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, etc.), se cree que las quinasas juegan un papel en una variedad de enfermedades y trastornos. De este modo, la modulación de las cascadas de señalización de quinasas puede ser una forma importante de tratar o prevenir tales enfermedades y trastornos.

25 Existe una necesidad de composiciones y procedimientos para la síntesis del compuesto 1 altamente purificado, que sea seguro y simple y que produzca el compuesto 1 a gran escala con alto rendimiento y que esté sustancialmente libre de impurezas.

Resumen de la invención

30 Los compuestos de la invención son útiles en la modulación de un componente de la cascada de señalización de quinasas. Algunos compuestos pueden ser útiles en la modulación de más de un componente de una cascada de señalización de quinasas. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para modular la regulación de una quinasa que puede estar implicada en una vía de transducción de señal celular normal (por ejemplo, crecimiento celular, diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, etc.) o una quinasa implicada en una enfermedad o trastorno. Tales enfermedades y trastornos incluyen, sin limitación, cánceres, osteoporosis, trastornos cardiovasculares, disfunción del sistema inmune, diabetes tipo II, obesidad y rechazo de trasplantes.

40 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que están modulados por la inhibición de tirosina quinasa. Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que están modulados por quinasa Src. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que están modulados por la quinasa de adhesión focal (FAK).

45 Por ejemplo, los compuestos pueden ser útiles como agentes antiproliferativos, para tratar mamíferos, tales como para tratar humanos y animales. Los compuestos se pueden usar sin limitación, por ejemplo, como agentes anticancerígenos, antiangiogénicos, antimetastásicos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios y/o antivirales. Los compuestos de la invención son útiles, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer de pulmón. Los compuestos de la invención también son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer de colon. Los compuestos de la invención también son útiles, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer de mama.

50 El tratamiento, o el tratamiento previo, puede producir memoria inmunológica o producir células B de memoria y/o células T de memoria en el sujeto. El tratamiento puede incluir una reducción en el tamaño del tumor o una reducción en la invasión de células cancerosas metastásicas.

El sujeto puede haber sido tratado previamente para el trastorno de proliferación. El sujeto puede haber estado en remisión completa o parcial luego del tratamiento del trastorno de la proliferación. Preferiblemente, el sujeto se trató previamente con un compuesto de fórmula IB.

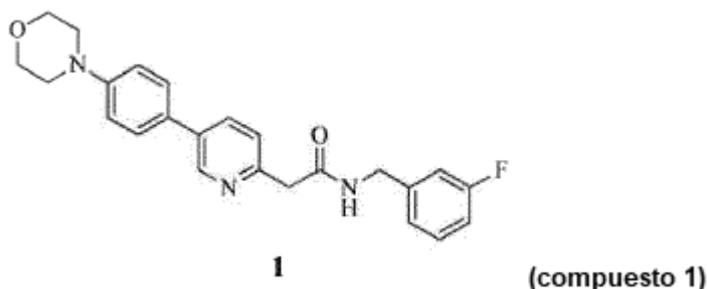
El sujeto puede ser un mamífero. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

El trastorno proliferativo celular puede ser un tumor canceroso, hematológico o maligno o un tumor (o tumores) sólido. Preferiblemente, el cáncer es cáncer de cerebro. Preferiblemente, el tumor sólido (o tumores) es un glioblastoma, oligodendroglioma, astrocitoma o meduloblastoma. Más preferiblemente, el tumor sólido (o tumores) es un glioblastoma.

- 5 El tratamiento puede incluir además la administración de un segundo agente antiproliferativo y/o radioterapia.

El compuesto se puede administrar cuatro veces, dos veces o una vez al día (por período de 24 horas).

La presente invención proporciona una composición que comprende la sal bencenosulfonato de N-(3-fluorobencil)-2-(5-(4-morfolinofenil)piridin-2-il)acetamida (compuesto 1), o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 10 La invención también proporciona un procedimiento para la síntesis de compuesto 1 altamente purificado (> 98.0% determinado por HPLC) que es seguro y simple y que produce el compuesto 1 a gran escala (> 100 g) con alto rendimiento (> 80%) y con cloruro de etilo limitado (<250 ppm determinado mediante análisis de solvente residual de cromatografía de gases en el espacio de cabeza).

- 15 En realizaciones preferidas, el compuesto 1 en las composiciones de la presente invención tiene una pureza superior al 98%. Por ejemplo, la pureza del compuesto 1 en las composiciones de la invención es 98.5%, 99.0%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% o 99.9%.

En realizaciones preferidas, las composiciones y formulaciones de la invención contienen menos del 2% de impurezas.

- 20 La sal de bencenosulfonato del compuesto 1 puede ser sustancialmente pura.

En una realización, el solvato es sustancialmente puro.

En una realización, el hidrato es sustancialmente puro.

En realizaciones preferidas, la sal del compuesto 1 tiene una pureza superior al 98%. Por ejemplo, la pureza de la sal puede ser 98.5%, 99.0%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% o 99.9%.

- 25 La composición puede comprender además al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también describe el uso de tales compuestos y composiciones sustancialmente puros para modular un componente de la cascada de señalización de quinasas. Algunos compuestos pueden ser útiles en la modulación de más de un componente de una cascada de señalización de quinasas. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos.

- 30 Ciertos compuestos de la invención son inhibidores de quinasas competitivos sin ATP.

La invención también incluye una composición como se describió anteriormente para uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno de proliferación celular.

- 35 Por ejemplo, el trastorno de proliferación celular es precáncer o cáncer. El trastorno de proliferación celular tratado o prevenido por las composiciones de la invención puede ser un cáncer, tal como, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de pulmón.

El trastorno de proliferación celular tratado o impedido por las composiciones de la invención puede ser un trastorno hiperproliferativo

El trastorno de la proliferación celular tratado o impedido por las composiciones de la invención puede ser psoriasis.

Por ejemplo, el tratamiento o prevención del trastorno proliferativo se puede producir a través de la inhibición de una tirosina quinasa. Por ejemplo, la tirosina quinasa puede ser una quinasa Src o quinasa de adhesión focal (FAK).

5 También se discute en este documento un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que está modulado por la inhibición de tirosina quinasa, administrando una composición de la invención. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno que es modulado por la inhibición de la tirosina quinasa es cáncer, precáncer, un trastorno hiperproliferativo o una infección microbiana.

10 Las composiciones de la invención pueden ser medicamentos que se van a administrar por vía oral o tópica. La invención también proporciona una composición tal como se describió anteriormente para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado de trastornos hiperproliferativos, cánceres, precánceres, osteoporosis, trastornos cardiovasculares, disfunción del sistema inmune, diabetes tipo II, obesidad, pérdida auditiva y rechazo de trasplantes. La presente invención también se refiere a una composición como se describió anteriormente para uso en la modulación de un cáncer de cerebro. Por ejemplo, el cáncer de cerebro es un cáncer de cerebro primario o un cáncer de cerebro secundario. Por ejemplo, el cáncer de cerebro se selecciona de glioblastoma, oligodendroglioma, astrocitoma y meduloblastoma.

15 La composición farmacéutica de la invención puede modular una vía de la quinasa. Por ejemplo, la vía de la quinasa es una vía de quinasa Src, o una vía de adhesión de quinasas focal.

La composición farmacéutica de la invención puede modular directamente una quinasa. Por ejemplo, la quinasa es quinasa Src o quinasa de adhesión focal.

20 Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención son inhibidores de quinasa competitivos sin ATP.

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar o prevenir una infección microbiana, tal como una infección bacteriana, fúngica, parasitaria o viral.

25 Un compuesto de la invención se puede usar como un agente farmacéutico. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede usar como un agente antiproliferativo, para tratar seres humanos y/o animales, tales como para tratar seres humanos y/u otros mamíferos. Los compuestos se pueden usar sin limitación, por ejemplo, como agentes anticancerígenos, antiangiogénesis, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios y/o antivirales. Adicionalmente, los compuestos se pueden usar para otros trastornos relacionados con la proliferación celular tales como retinopatía diabética, degeneración macular y psoriasis. Los agentes anticancerígenos incluyen agentes antimetastásicos.

30 El compuesto de la invención usado como agente farmacéutico incluye un compuesto 1 sustancialmente puro y sales, solvatos, hidratos del mismo.

Un compuesto de la invención se puede usar para modular una cascada de quinasas. Por ejemplo, el compuesto se puede usar para modular un componente de una cascada de quinasas que es responsable de la manifestación de una enfermedad o trastorno.

35 Tales enfermedades y trastornos incluyen cánceres, osteoporosis, trastornos cardiovasculares, disfunción del sistema inmune, diabetes tipo II, obesidad, y rechazo de trasplantes.

40 Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden usar para tratar o prevenir un trastorno de proliferación celular en un sujeto. En un aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es precáncer o cáncer. En otro aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es un trastorno hiperproliferativo. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce a través de la inhibición de una quinasa. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce a través de la inhibición de una tirosina quinasa. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce a través de la inhibición de quinasa Src o quinasas de adhesión focal (FAK). El sujeto puede ser un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

45 También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del cáncer o un trastorno de la proliferación en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición que incluye el compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasas. El compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasa competitivo sin ATP. El compuesto de la invención puede inhibir directamente una quinasa o puede afectar la vía de la quinasa.

- 5 También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la pérdida auditiva en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye el compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. En un ejemplo, el compuesto no inhibe la unión de ATP a la proteína quinasa. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src (por ejemplo, tirosina quinasa pp60c^{src}).
- 10 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, por ejemplo, administrando gotas en el oído, por vía intraarterial, intralesional, mediante una bomba dosificadora, o por aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 El compuesto se puede administrar antes del inicio de la pérdida auditiva. Alternativamente, el compuesto se administra después del inicio de la pérdida auditiva.
- 20 El compuesto se puede administrar en combinación con un fármaco que causa pérdida auditiva, por ejemplo, cisplatino o un antibiótico aminoglucósido. El compuesto se puede administrar en combinación con un fármaco que se dirige a células pilosas.
- 25 También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de protección contra o tratamiento de la osteoporosis en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60c^{src}.
- 30 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes del inicio de la osteoporosis. Alternativamente, el compuesto se puede administrar después del inicio de la osteoporosis.
- 35 También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de protección contra o de tratamiento de enfermedades oftálmicas, por ejemplo, degeneración macular, retinopatía, edema macular, etc. en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60c^{src}. El compuesto puede inhibir uno o más componentes en la vía de VEGF.
- 40 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica (por ejemplo, administrando gotas al ojo), por vía intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o por aplicación a las membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes del inicio de la enfermedad oftálmica. Alternativamente, el compuesto se puede administrar después del inicio de la enfermedad oftálmica.
- 45 También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la diabetes en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60c^{src}.
- 50 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes del inicio de la diabetes. Alternativamente, el compuesto se administra después del inicio de la diabetes.
- 55 También se describe en la presente una composición para uso en un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la obesidad en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1

sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60c^{src}.

5 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes de que el sujeto sea obeso. Alternativamente, el compuesto se administra después de que el sujeto es obeso.

10 También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de protección contra o de tratamiento de accidente cerebrovascular en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60c^{src}.

15 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes de que ocurra un accidente cerebrovascular. Alternativamente, el compuesto se administra después de que ha ocurrido un accidente cerebrovascular.

20 También se describe en este documento un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la aterosclerosis en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60c^{src}.

25 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable.

30 También se describe en este documento un procedimiento de regulación de la actividad del sistema inmune en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60c^{src}.

35 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable.

40 También se describe en este documento un procedimiento de protección contra o de tratamiento del dolor neuropático crónico en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60c^{src}.

45 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes del inicio del dolor neuropático crónico. Alternativamente, el compuesto se administra después del inicio del dolor neuropático crónico.

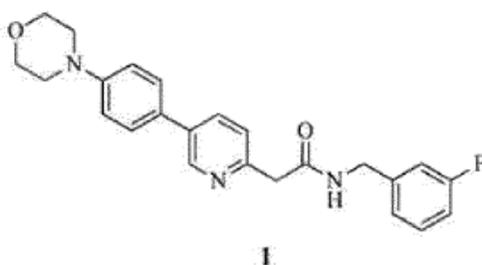
50 También se describe en este documento un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la hepatitis B en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de

quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60c^{src}.

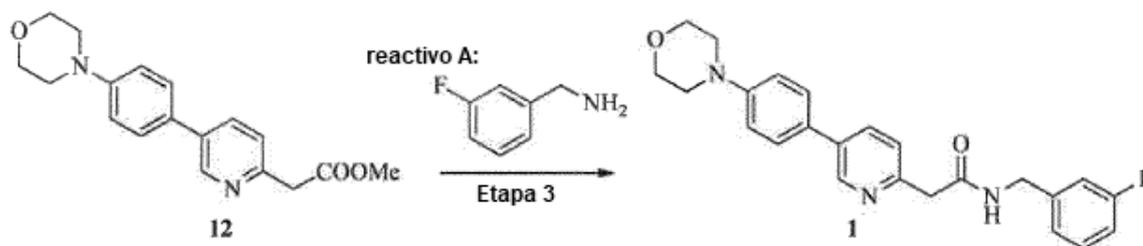
5 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o por aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes del inicio de la hepatitis B. Alternativamente, el compuesto se administra después de la aparición de la hepatitis B.

10 También se describe en este documento un procedimiento para prevenir o tratar un trastorno de proliferación celular que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de proteína quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. En un ejemplo, el compuesto no inhibe la unión de ATP a una proteína quinasa. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src, por ejemplo, tirosina quinasa pp60c^{src}.

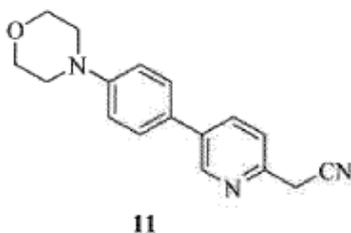
15 En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa 3: convertir el compuesto 12 en el compuesto 1:

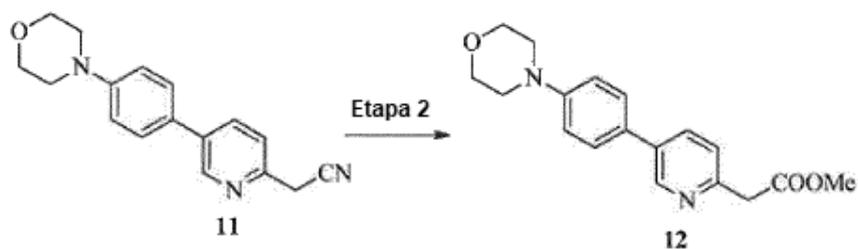


20 en la que el compuesto 12 se forma haciendo reaccionar el compuesto 11:



con cloruro de trimetilsililo en un solvente prótico polar.

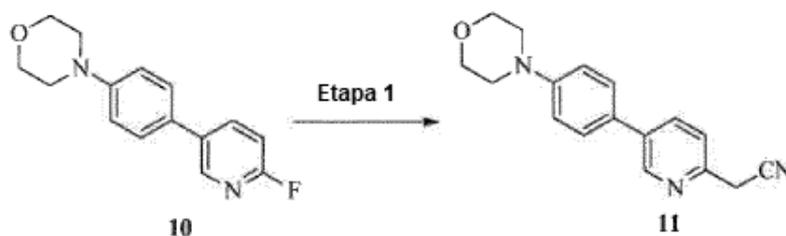
En una realización, el procedimiento comprende además la etapa 2: convertir el compuesto 11 en el compuesto 12:



que comprende hacer reaccionar el compuesto 11 con cloruro de trimetilsililo en un solvente prótico polar.

En una realización, el procedimiento comprende adicionalmente la etapa 1:

convertir el compuesto 10 en el compuesto 11:



5

En una realización del procedimiento, el compuesto 10 se hace reaccionar con una base y acetonitrilo en un solvente aprótico polar para formar el compuesto 11. En una realización, el solvente aprótico polar se selecciona de tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona y dimetilsulfóxido. En otra realización, el solvente aprótico polar es tetrahidrofurano. En una realización, en la que la base es bis(trimetilsilil)amida de potasio. En una realización, la reacción en la etapa 1 se lleva a cabo a una temperatura inferior a aproximadamente 10 °C. En otra realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura inferior a aproximadamente 5 °C.

10

En una realización, el solvente prótico polar se selecciona de metanol, etanol e isopropanol. En otra realización, el solvente es metanol. En una realización, el compuesto 11 se hace reaccionar con cloruro de trimetilsililo a una temperatura desde aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. En otra realización, la temperatura es desde aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C. En otra realización, la temperatura es aproximadamente 50 °C.

15

En una realización del procedimiento, en la etapa 3, el compuesto 12 se hace reaccionar con el reactivo A en un solvente de éter para formar el compuesto 1. En una realización, el solvente de éter se selecciona de anisol y éter dietílico. En una realización, el solvente es anisol. En una realización, la reacción en la etapa 3 se lleva a una temperatura desde aproximadamente 120 °C a aproximadamente 160 °C. En una realización, la temperatura es de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 150 °C. En una realización, la temperatura es de aproximadamente 135 °C a aproximadamente 145 °C. En una realización, la temperatura es aproximadamente 140 °C.

20

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una sal de bencenosulfonato del compuesto 1 que comprende hacer reaccionar el compuesto 1 con ácido bencenosulfónico en presencia de un solvente aprótico polar y un solvente de éter. En una realización, el compuesto 1 se forma haciendo reaccionar el compuesto 11 con cloruro de trimetilsililo para formar el compuesto 12, y convirtiendo el compuesto 12 en el compuesto 1 como anteriormente. En otra realización, el solvente aprótico polar se selecciona de acetonitrilo, acetato de etilo y tetrahidrofurano. En una realización, el solvente aprótico polar es acetonitrilo. En una realización, el solvente de éter se selecciona de anisol y éter dietílico. En una realización, el solvente de éter es anisol.

25

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en el arte a la que pertenece esta invención. En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque los procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento se pueden usar en la práctica o prueba de la presente invención, los procedimientos y materiales apropiados se describen a continuación. Las referencias citadas en este documento no se admiten como estado de la técnica de la

30

invención reivindicada. En el caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones, controlará. Además, los materiales, procedimientos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

5 Descripción detallada de la invención

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se establecen en la siguiente descripción adjunta. Aunque cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en este documento se puede usar en la práctica o prueba de la presente invención, los procedimientos y materiales preferidos se describen a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción. En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en el arte a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, la presente memoria descriptiva controlará.

15 Debido a que las quinasas están implicadas en la regulación de una amplia variedad de vías de transducción de señal celular normal (por ejemplo, crecimiento celular, diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, etc.), se cree que las quinasas juegan un papel en una variedad de enfermedades y trastornos. De este modo, la modulación de las cascadas de señalización de quinasas puede ser una forma importante de tratar o prevenir tales enfermedades y trastornos. Tales enfermedades y trastornos incluyen, por ejemplo, cánceres, osteoporosis, trastornos cardiovasculares, disfunción del sistema inmune, diabetes tipo II, obesidad, y rechazo de trasplantes.

20 Los compuestos de la invención son útiles en la modulación de un componente de la cascada de señalización de quinasas. Algunos compuestos pueden ser útiles en la modulación de más de un componente de una cascada de señalización de quinasas. La frase "modula uno o más componentes de una cascada de señalización de proteína quinasa" significa que uno o más componentes de la cascada de señalización de quinasas se ven afectados de manera que el funcionamiento de una célula cambia. Los componentes de una cascada de señalización de proteína quinasa incluyen cualquier proteína implicada directa o indirectamente en la vía de señalización de quinasa que incluye segundos mensajeros y dianas corriente arriba y corriente abajo.

Se conocen un número de proteínas quinasas y fosfatasa, y son dianas para el desarrollo de productos terapéuticos. Véase, por ejemplo, Hidaka and Kobayashi, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1992, 32:377-397; Davies et al., *Biochem. J.*, 2000, 351:95-105.

30 Una familia de quinasas, las proteínas tirosina quinasas se dividen en dos grandes familias: receptor tirosina quinasas o RTK (por ejemplo, quinasa del receptor de insulina (IRK), receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor de factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGFR), receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2 o Flk1/KDR) y receptor de factor de crecimiento nervioso (NGFR) y tirosina quinasas no receptoras (NRTK) (por ejemplo, la familia Src (Src, Fyn, Yes, Blk, Yrk, Fgr, Hck, Lck, y Lyn), Fak, Jak, Abl y Zap70). Véase, por ejemplo, Parang and Sun, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005, 15:1183-1207.

40 Debido al papel de quinasas Srcs en una variedad de cánceres, estas quinasas son el tema de un número de estudios relacionados con el desarrollo de inhibidores de Src como agentes terapéuticos contra el cáncer, incluido el crecimiento de células cancerosas altamente metastásicas. Los inhibidores de Src se buscan como agentes terapéuticos para una variedad de cánceres, que incluyen, por ejemplo, cáncer de colon, lesiones de colon precancerosas, cáncer de ovario, cáncer de mama, cánceres epiteliales, cáncer de esófago, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas y otros. Véase, por ejemplo, Frame, *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, 1602:114-130 y Parang and Sun, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005, 15:1183-1207.

45 La inhibición de otras quinasas puede ser útil en el tratamiento y la modulación de otros tipos de enfermedades y trastornos. Por ejemplo, se pueden inhibir o prevenir diversas enfermedades oculares mediante la administración de inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF. Los inhibidores de la tirosina fosfatasa PTP-1B y/o la glucógeno fosforilasa pueden proporcionar tratamientos para la diabetes tipo II u obesidad. Los inhibidores de p56^{lck} pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sistema inmune. Otros objetivos incluyen la transcriptasa inversa del VIH, la tromboxano sintasa, EGFRTK, p56^{fyn}, etc.

50 Los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de señalización de Src que se unen en el sitio del sustrato de péptido Src. La actividad de diversos compuestos de la invención se ha estudiado en células NIH3T3 (527F, constitutivamente activas y transformantes) transformadas con c-Src y en células de cáncer de colon humano (HT29). Por ejemplo, en estas líneas celulares, se demostró que el compuesto 1 reduce el nivel de fosforilación de los sustratos de proteína Src conocidos de una manera dependiente de la dosis y en buena correlación con los efectos inhibidores del crecimiento. De este modo, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden

inhibir directamente Src, y pueden hacerlo uniéndose en el sitio de unión del péptido (en oposición a la unión en un sitio alostérico).

5 Se han llevado a cabo experimentos de modelado molecular que muestran que los compuestos de la invención se ajustan en el sitio de sustrato de Src modelo (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos 7,005,445 y 7,070,936). El modelado también se usa para rediseñar los andamios de inhibidor de quinasa Src con el fin de dirigir a otras quinasas, simplemente usando un conjunto diferente de cadenas laterales presentes en las moléculas y/o modificando el propio andamio.

10 Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la conformación de algunas quinasas (por ejemplo, Src) fuera de las células en proporción con la conformación dentro de las células es marcadamente diferente, porque dentro de las células, muchas quinasas están incrustadas en complejos de señalización multiproteína. De este modo, debido a que el sitio de unión al sustrato peptídico no está bien formado en una quinasa aislada (como se muestra por las estructuras de rayos X Src), se cree que la actividad contra la quinasa aislada para un inhibidor de unión al sustrato peptídico sería débil. La unión a este sitio en un ensayo aislado de quinasas requiere que el inhibidor capture el muy pequeño porcentaje de proteína total en un ensayo enzimático aislado que está en la misma conformación que
15 existe dentro de las células. Esto requiere un gran exceso del inhibidor para drenar cantidades significativas de la enzima del ciclo catalítico en el ensayo con el fin de ser detectable.

20 Sin embargo, para los ensayos basados en células, no se necesita un gran exceso de inhibidor porque se espera que se forme el sitio de unión del péptido. En los ensayos de Src basados en células, las proteínas de unión al dominio SH2 y SH3 ya han cambiado la conformación de Src de modo que el sitio de unión del sustrato peptídico está completamente formado. De este modo, bajas concentraciones del inhibidor pueden eliminar la enzima del ciclo catalítico ya que toda la enzima está en la conformación de unión ajustada.

25 La gran mayoría de los inhibidores de quinasas conocidos son competitivos en ATP y muestran una escasa selectividad en un panel de ensayos de quinasas aisladas. Sin embargo, muchos de los compuestos de la invención se cree que son inhibidores de unión a sustrato peptídico. De este modo, el cribado tradicional de alto rendimiento de compuestos contra enzimas aisladas, tales como Src, no daría como resultado el descubrimiento de compuestos de la invención.

30 Existe un considerable apoyo bibliográfico reciente para dirigir pp60c^{src} (Src) como un enfoque ampliamente útil para la terapia del cáncer sin producir una toxicidad grave. Por ejemplo, los tumores que muestran una señalización de PTK del receptor de EGF potenciado, o que sobreexpresan el receptor Her-2/neu relacionado, han activado constitutivamente Src y potenciado la invasividad tumoral. La inhibición de Src en estas células induce la detención del crecimiento, desencadena la apoptosis y revierte el fenotipo transformado (Karni et al. (1999) Oncogene 18(33): 4654-4662). Se sabe que la actividad de Src anormalmente elevada permite que las células transformadas crezcan de forma independiente del anclaje. Esto es aparentemente causado por el hecho de que la señalización de la matriz extracelular eleva la actividad de Src en la vía FAK/Src, de forma coordinada con la señalización mitogénica, y por lo tanto bloquea un mecanismo apoptótico que normalmente se habría activado. En consecuencia, la inhibición de FAK/Src en células tumorales puede inducir apoptosis debido a que se induciría el mecanismo apoptótico que normalmente se activaría al liberarse de la matriz extracelular (Hisano, et al., Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res. 38:A1925 (1997)). Adicionalmente, se observó una expresión de ARNm de VEGF reducida tras la inhibición de Src y los tumores derivados de estas líneas celulares inhibidas con Src mostraron un desarrollo angiogénico reducido (Ellis et al., Journal of Biological Chemistry 273 (2):1052-1057 (1998)).
35
40

45 Por ejemplo, una deficiencia genética del gen Src en ratones condujo a un solo defecto, concretamente osteoclastos que no forman bordes ondulados y, en consecuencia, no reabsorben hueso. Sin embargo, la función de resorber el hueso osteoclástico se rescató en estos ratones insertando un gen Src defectuoso para la quinasa (Schwartzberg et al., (1997) Genes & Development 11: 2835-2844). Esto sugirió que la actividad de quinasa Src se puede inhibir in vivo sin desencadenar la única toxicidad conocida porque la presencia de la proteína Src es aparentemente suficiente para reclutar y activar otras PTK (que son esenciales para mantener la función de osteoclastos) en un complejo de señalización esencial de osteoclastos.

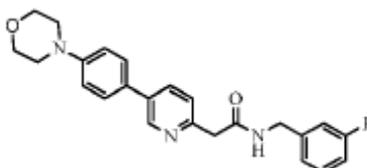
50 Se ha propuesto que Src es un objetivo "universal" para la terapia del cáncer ya que se ha descubierto que está sobreactivado en un número creciente de tumores humanos (Levitzi, Current Opinion in Cell Biology, 8, 239-244 (1996); Levitzi, Anti-Cancer Drug Design, 11, 175-182 (1996)). Los beneficios potenciales de la inhibición de Src para el tratamiento del cáncer parecen ser una inhibición cuádruple del crecimiento celular descontrolado causado por los efectos del bucle del factor de crecimiento autocrino, la inhibición de la metástasis debida a la activación de la apoptosis al liberarse de la matriz celular, la inhibición de la angiogénesis tumoral a través de niveles reducidos de VEGF, y baja toxicidad.

55 Se ha informado que las células de cáncer de próstata tienen una sobreexpresión de paxillin y p130cas y están hiperfosforiladas (Tremblay et al., Int. J. Cancer, 68, 164-171, 1996) y pueden ser un objetivo principal para inhibidores de Src.

De este modo, la invención se refiere a compuestos y a procedimientos de uso de compuestos para tratar trastornos de proliferación celular.

- 5 Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos, por ejemplo, como agentes terapéuticos para tratar seres humanos y animales. Los compuestos se pueden usar sin limitación, por ejemplo, como agentes anticancerígenos, antiangiogénicos, antimetastásicos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios y/o antivirales. Los compuestos se pueden usar para otros trastornos relacionados con la proliferación celular tales como psoriasis.

Preferiblemente, el compuesto es



- 10 o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

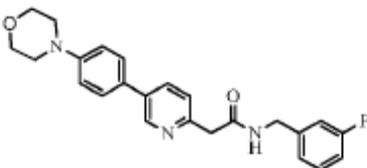
La cantidad terapéuticamente eficaz puede estar entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg (o cualquier número entero dentro de dicho intervalo (por ejemplo, 50, 51, 52, 53...)), entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg, aproximadamente 250 mg o 250 mg.

- 15 El tratamiento, o el tratamiento previo, puede producir memoria inmunológica y/o producir en el sujeto. El tratamiento o tratamiento previo puede producir células B de memoria y/o células T de memoria en el sujeto.

- 20 Como se usa en este documento, "memoria inmune" o "memoria inmunológica" se refiere a la capacidad del sistema inmune para responder de manera más rápida y eficaz a patógenos tales como células tumorales que se han encontrado anteriormente, y refleja la preexistencia de una población clonalmente expandida de linfocitos específicos de antígeno. Las respuestas de memoria, que se pueden llamar secundarias, terciarias, y así sucesivamente, dependen del número de exposiciones al antígeno, y también difieren cualitativamente de las respuestas primarias. "Memoria inmune" o "memoria inmunológica" se refiere a cuando un sujeto desarrolla un sistema protector o defensivo contra células tumorales después de que el sujeto ha sido tratado con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. "Memoria inmune" o "memoria inmunológica" como se usa en este documento incluye células B de memoria y/o activación y replicación de células T de memoria, donde algunas de sus descendientes se convierten en células de memoria de larga vida. Estas células de memoria pueden recordar el cáncer específico o el trastorno proliferativo encontrado y pueden generar una respuesta fuerte si se detecta nuevamente el cáncer o el trastorno proliferativo (Janeway, C. A. et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, (Garland, 3rd ed. 1997)).

- 30 Como se usa en este documento, "competente en inmunidad" se refiere a un sujeto cuyo sistema inmune contiene células B y T. "Inmunocomprometido" se refiere al sujeto cuyo sistema inmune carece de células B y T. Preferiblemente, el sujeto es inmunocompetente.

- 35 El sujeto se puede tratar previamente para el trastorno de proliferación celular. Preferiblemente, el sujeto se trató previamente para el trastorno de proliferación celular con un compuesto de la invención. Más preferiblemente, el sujeto se trató previamente para el trastorno de proliferación celular con el compuesto que tiene la fórmula



o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 40 Se puede describir que el sujeto está en remisión después del tratamiento para el trastorno de proliferación. Como se usa en este documento, "remisión" se refiere al estado de ausencia de actividad de enfermedad o trastorno o ausencia de síntomas o signos de una enfermedad o trastorno en un sujeto que se sabe que tiene la enfermedad o trastorno. Se puede definir una remisión parcial para el cáncer como una reducción en el tamaño del tumor en un 5% o más en proporción con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, el tamaño del tumor se reduce en

un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más o mayor reducción en los parámetros mensurables de crecimiento tumoral como se puede encontrar en el examen físico, el estudio radiológico o los niveles de biomarcadores de una prueba de sangre u orina. El tamaño de un tumor se puede medir por cualquier medio de medición reproducible. El tamaño de un tumor se puede medir como el diámetro del tumor. Una remisión completa se define como la desaparición completa de todas las manifestaciones de la enfermedad. Para que se considere que está en remisión, un sujeto no debe tener recurrencia de la enfermedad o trastorno dentro de los 30 días posteriores al último tratamiento para dicha enfermedad o trastorno.

El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer o una condición precancerosa. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo, derivado, análogo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de preparación de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular.

También se describen en este documento los compuestos para uso en la protección contra un trastorno proliferativo celular en un sujeto que lo necesita administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesita dicho tratamiento. El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer o una afección precancerosa. La presente invención también proporciona una composición que comprende la sal de bencenosulfonato del compuesto 1, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular.

Como se usa en este documento, un "sujeto que lo necesita es un sujeto que tiene un trastorno proliferativo celular, o un sujeto que tiene un riesgo aumentado de desarrollar un trastorno proliferativo celular con proporción a la población en general. Un sujeto que lo necesita puede tener una afección precancerosa. Preferiblemente, un sujeto que lo necesita tiene cáncer. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, cualquier mamífero, por ejemplo, un ser humano, un primate, un ave, un ratón, una rata, un ave de corral, un perro, un gato o una vaca, un caballo, una cabra, un camello, una oveja o un cerdo. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

Como se usa en este documento, el término "trastorno proliferativo celular" se refiere a afecciones en las que el crecimiento no regulado o anormal, o ambos, de células puede conducir al desarrollo de una enfermedad o afección no deseada, que puede ser o no cancerosa. Los trastornos proliferativos celulares de ejemplo de la invención abarcan una variedad de afecciones en las que la división celular está desregulada. Un ejemplo de trastorno proliferativo celular incluye, pero no se limita a, neoplasmas, tumores benignos, tumores malignos, afecciones precancerosas, tumores in situ, tumores encapsulados, tumores metastásicos, tumores líquidos, tumores sólidos, tumores inmunológicos, tumores hematológicos, cánceres, carcinomas, leucemias, linfomas, sarcomas y células que se dividen rápidamente. El término "célula de división rápida" como se usa en este documento se define como cualquier célula que se divide a una velocidad que excede o es mayor de lo que se espera u observa entre células vecinas o yuxtapuestas dentro del mismo tejido. Un trastorno proliferativo celular incluye un precáncer o una afección precancerosa. Un trastorno proliferativo celular incluye cáncer. Preferiblemente, los procedimientos proporcionados en este documento se usan para tratar o aliviar un síntoma de cáncer. El término "cáncer" incluye tumores sólidos, así como tumores hematológicos y/o tumores malignos.

Una "célula precancer" o "célula precancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es una afección precancer o precancerosa. Una "célula de cáncer" o "célula cancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un cáncer. Se puede usar cualquier medio de medición reproducible para identificar células cancerosas o células precancerosas. Las células cancerosas o las células precancerosas se pueden identificar mediante clasificación histológica o clasificación de una muestra de tejido (por ejemplo, una muestra de biopsia). Las células cancerosas o las células precancerosas se pueden identificar mediante el uso de marcadores moleculares apropiados.

Por ejemplo, el tumor sólido (o tumores) es un glioblastoma, oligodendroglioma, astrocitoma o meduloblastoma. El tumor sólido puede ser glioblastoma.

Los trastornos o afecciones no cancerosas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide; inflamación; enfermedad autoinmune; condiciones linfoproliferativas; acromegalia; espondilitis reumatoidea; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; shock séptico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; síndrome de shock tóxico; asma; síndrome de dificultad respiratoria en adultos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; inflamación pulmonar crónica; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; psoriasis; eczema; colitis ulcerosa; fibrosis pancreática; fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; síndrome del intestino irritable; piresis; restenosis; malaria cerebral; accidente cerebrovascular y lesión isquémica; trauma neural; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico; rinitis alérgica; conjuntivitis alérgica; insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; hernias, rupturas o síndrome de disco intervertebral prolapsado; osteopetrosis; trombosis; restenosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis; reacción de injerto contra huésped;

esclerosis múltiple; lupus; fibromialgia; SIDA y otras enfermedades virales tales como Herpes Zoster, Herpes Simplex I o II, virus de la gripe y citomegalovirus; y diabetes mellitus.

Los cánceres de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer del canal anal, cáncer del apéndice, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer biliar, cáncer de vías biliares extrahepáticas, cáncer de vías biliares intrahepáticas, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de huesos y articulaciones, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, cáncer de cerebro, tumor cerebral, glioma de tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodermales primitivos supratentoriales, vía visual y glioma hipotalámico, cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide, gastrointestinal, cáncer del sistema nervioso, linfoma del sistema nervioso, cáncer del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de células T, neoplasia linfoide, micosis fungoide, síndrome de Sezary, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de vías biliares extrahepáticas, cáncer de ojo, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor de células germinales ováricas, glioma tumoral trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, cáncer ocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma primario del sistema nervioso central, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, melanoma, melanoma intraocular (ojo), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de boca, cáncer de lengua, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer epitelial ovárico, tumor ovárico de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, cáncer de páncreas de células de los islotes, cáncer de la cavidad nasal y de mama paranasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos supratentoriales primitivos, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer de recto, pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, familia ewing de tumores de sarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de útero, sarcoma uterino, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de piel (melanoma), carcinoma de piel de merkel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos supratentoriales primitivos, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, carcinoma timoma y tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y uréter y otros órganos urinarios, tumor trofoblástico gestacional, cáncer de uretra, cáncer de endometrio uterino, sarcoma uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar y tumor de Wilm.

Un "trastorno proliferativo celular del sistema hematológico" es un trastorno proliferativo celular que implica células del sistema hematológico. Un trastorno proliferativo celular del sistema hematológico puede incluir linfoma, leucemia, neoplasias mieloides, neoplasias de mastocitos, mielodisplasia, gammapatía monoclonal benigna, granulomatosis linfomatoide, papulosis linfomatoide, policitemia vera, leucemia mielocítica crónica, metaplasia mieloide agnógena, y trombocitemia esencial. Un trastorno proliferativo celular del sistema hematológico puede incluir hiperplasia, displasia y metaplasia de las células del sistema hematológico. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en un cáncer hematológico de la presente invención o un trastorno proliferativo celular hematológico de la presente invención. Un cáncer hematológico de la presente invención puede incluir mieloma múltiple, linfoma (que incluye linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfomas infantiles y linfomas de origen linfocítico y cutáneo), leucemia (que incluye leucemia infantil, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de los mastocitos), neoplasias mieloides y neoplasias de los mastocitos.

Un "trastorno proliferativo celular del pulmón" es un trastorno proliferativo celular que implica células del pulmón. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células pulmonares. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, una afección precancerosa o precancer del pulmón, crecimientos o lesiones benignos del pulmón y crecimientos malignos o lesiones del pulmón, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el cuerpo distintos del pulmón. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar cáncer de pulmón o trastornos de proliferación celular del pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir todas las formas de cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasmas malignos de pulmón, carcinoma in situ, tumores carcinoideos

típicos, y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de pulmón puede incluir cáncer de pulmón de células pequeñas ("SCLC"), cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes, carcinoma de células adenoescamosas y mesotelioma. El cáncer de pulmón puede incluir "carcinoma de cicatriz", carcinoma bronquioalveolar, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células fusiformes, y carcinoma neuroendocrino de células grandes. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasmas de pulmón que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructurada (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células pulmonares. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, afecciones precancerosas del pulmón. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia del pulmón. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir hiperplasia inducida por asbestos, metaplasia escamosa y metaplasia mesotelial benigna reactiva. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir el reemplazo del epitelio cilíndrico con epitelio escamoso estratificado y displasia de la mucosa. Las personas expuestas a agentes ambientales nocivos inhalados, tales como el humo del cigarrillo y el asbestos, pueden estar en mayor riesgo de desarrollar trastornos proliferativos celulares del pulmón. Las enfermedades pulmonares previas que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir enfermedad pulmonar intersticial crónica, enfermedad pulmonar necrosante, esclerodermia, enfermedad reumatoide, sarcoidosis, neumonitis intersticial, tuberculosis, neumonías repetidas, fibrosis pulmonar idiopática, granulomas, asbestosis, alveolitis fibrosante y enfermedad de Hodgkin.

Un "trastorno proliferativo celular del colon" es un trastorno proliferativo celular que implica células del colon. Preferiblemente, el trastorno proliferativo celular del colon es cáncer de colon. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar cáncer de colon o trastornos de proliferación celular del colon. El cáncer de colon puede incluir todas las formas de cáncer de colon. El cáncer de colon puede incluir cánceres de colon esporádicos y hereditarios. El cáncer de colon puede incluir neoplasmas de colon malignos, carcinoma in situ, tumores carcinoides típicos y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de colon puede incluir adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células adenoescamosas. El cáncer de colon se puede asociar con un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal hereditario no poliposo, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil. El cáncer de colon se puede causar por un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal no poliposo hereditario, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil.

Los trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células del colon. Los trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir cáncer de colon, afecciones precancerosas del colon, pólipos adenomatosos del colon y lesiones metacrónicas del colon. Un trastorno proliferativo celular del colon puede incluir adenoma. Los trastornos proliferativos celulares del colon se pueden caracterizar por hiperplasia, metaplasia y displasia del colon. Las enfermedades previas del colon que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir cáncer de colon previo. La enfermedad actual que puede predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del colon puede incluir la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Un trastorno proliferativo celular del colon se puede asociar con una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y DCC. Un individuo puede tener un riesgo elevado de desarrollar un trastorno proliferativo celular del colon debido a la presencia de una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y DCC.

Un "trastorno proliferativo celular del páncreas" es un trastorno proliferativo celular que implica células del páncreas. Los trastornos proliferativos celulares del páncreas pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células pancreáticas. Los trastornos proliferativos celulares del páncreas pueden incluir cáncer de páncreas, un estado precáncer o precanceroso del páncreas, hiperplasia del páncreas, y displasia del páncreas, crecimientos o lesiones benignos del páncreas y crecimientos o lesiones malignos del páncreas y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el cuerpo además del páncreas. El cáncer de páncreas incluye todas las formas de cáncer de páncreas. El cáncer de páncreas puede incluir adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma pleomórfico de células gigantes, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células gigantes osteoclasticas, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma acinar, carcinoma no clasificado de células grandes, carcinoma de células pequeñas, pancreatoblastoma, neoplasia papilar, cistadenoma mucinoso, neoplasia quística papilar y cistadenoma seroso. El cáncer de páncreas también puede incluir neoplasmas pancreáticos que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Un "trastorno proliferativo celular de la próstata" es un trastorno proliferativo celular que implica células de la próstata. Los trastornos proliferativos celulares de la próstata pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células prostáticas. Los trastornos proliferativos celulares de la próstata pueden incluir cáncer de próstata, un estado precáncer o precanceroso de la próstata, crecimientos o lesiones benignos de la próstata, y crecimientos o lesiones malignas de la próstata, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el cuerpo distintos de la próstata. Los trastornos proliferativos celulares de la próstata pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la próstata.

- 5 Un "trastorno proliferativo celular de la piel" es un trastorno proliferativo celular que implica células de la piel. Los trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células de la piel. Los trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir un estado precáncer o precanceroso de la piel, crecimientos o lesiones benignos de la piel, melanoma, melanoma maligno y otros crecimientos o lesiones malignas de la piel, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el cuerpo distintos de la piel. Los trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la piel.
- 10 Un "trastorno proliferativo celular del ovario" es un trastorno proliferativo celular que implica células del ovario. Los trastornos proliferativos celulares del ovario pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células del ovario. Los trastornos proliferativos celulares del ovario pueden incluir un estado precáncer o precanceroso del ovario, crecimientos o lesiones benignos del ovario, cáncer de ovario, crecimientos o lesiones malignos del ovario y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el cuerpo distintos del ovario. Los trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de las células del ovario.
- 15 Un "trastorno proliferativo celular de la mama" es un trastorno proliferativo celular que implica células de la mama. Los trastornos proliferativos celulares de la mama pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan las células mamarias. Los trastornos proliferativos celulares de la mama pueden incluir cáncer de mama, un estado precáncer o precanceroso de la mama, crecimientos o lesiones benignos de la mama y crecimientos o lesiones malignas de la mama y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el cuerpo distintos de la mama. Los trastornos proliferativos celulares de la mama pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la mama.
- 20 Un trastorno proliferativo celular de la mama puede ser un estado precanceroso de la mama. Las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar un estado precanceroso de la mama. Un estado precanceroso de la mama puede incluir hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar in situ (LCIS), neoplasia lobular y crecimiento o lesión de la mama en estadio 0 o grado 0 (por ejemplo, cáncer de mama en estadio 0 o grado 0, o carcinoma in situ). Una condición precancerosa de la mama se puede organizar según el esquema de clasificación TNM según lo aceptado por the American Joint Committee on Cancer (AJCC), donde al tumor primario (T) se le ha asignado un estadio de T0 o Tis; y donde a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado un estadio de N0; y donde a la metástasis a distancia (M) se le ha asignado una etapa de M0.
- 25 El trastorno proliferativo celular de la mama puede ser cáncer de mama. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar el cáncer de mama. El cáncer de mama incluye todas las formas de cáncer de mama. El cáncer de mama puede incluir cánceres de mama epiteliales primarios. El cáncer de mama puede incluir cánceres en los cuales la mama está involucrado por otros tumores tal como linfoma, sarcoma o melanoma. El cáncer de mama puede incluir carcinoma de mama, carcinoma ductal de mama, carcinoma lobular de mama, carcinoma de mama poco diferenciado, cistosarcoma filodes de mama, angiosarcoma de mama y linfoma primario de mama. El cáncer de mama puede incluir cáncer de mama en estadio I, II, IIIA, IIIB, IIIC y IV. El carcinoma ductal de mama puede incluir carcinoma invasivo, carcinoma invasivo in situ con componente intraductal predominante, cáncer de mama inflamatorio, y un carcinoma ductal de mama con un tipo histológico seleccionado del grupo que consiste en comedón, mucinoso (coloide), medular, medular con infiltrado linfático, papilar, escirroso y tubular. El carcinoma lobular de mama puede incluir carcinoma lobular invasivo con componente in situ predominante, carcinoma lobular invasivo y carcinoma lobular infiltrante. El cáncer de mama puede incluir la enfermedad de Paget, la enfermedad de Paget con carcinoma intraductal y la enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo. El cáncer de mama puede incluir neoplasmas de mama con heterogeneidad histológica y ultraestructurada (por ejemplo, tipos de células mixtas).
- 30 Preferiblemente, una composición de la presente invención se puede usar para tratar cáncer de mama. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir cáncer de mama familiar. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir cáncer de mama esporádico. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto macho. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en una mujer. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en una mujer premenopáusica o una mujer posmenopáusica. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto de edad igual o superior a 30 años, o un sujeto menor de 30 años. Un cáncer de mama que se va a tratar ha surgido en un sujeto de edad igual o superior a 50 años, o un sujeto menor de 50 años. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto igual o mayor de 70 años o un sujeto menor de 70 años.
- 35 Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar para identificar una mutación familiar o espontánea en BRCA1, BRCA2 o p53. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como que tiene una amplificación del gen HER2/neu, que sobreexpresa HER2/neu, o que tiene un nivel bajo, intermedio o alto de expresión de HER2/neu. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar para un marcador seleccionado del grupo que consiste en receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, Ki-67, CA15-3, CA 27-29, y c-Met. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como desconocido en ER, rico en ER o pobre en ER. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como negativo en ER o positivo en ER. La clasificación de ER de un cáncer de mama se puede realizar por cualquier medio reproducible. La clasificación de ER de un cáncer de mama se puede realizar como se establece en
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

Onkologie 27: 175-179 (2004). Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como desconocido en ER, rico en ER o pobre en ER. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como PR-negativo o PR-positivo. Un cáncer de mama que se va a tratar puede ser tipificado como negativo en ER o positivo en ER. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como asociado a niveles elevados en sangre de CA 15-3, CA 27-29, o ambos.

Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor localizado de la mama. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que es asociado con una biopsia de ganglio centinela (SLN) negativo. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que está asociado con una biopsia de ganglio centinela (SLN) positivo. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que está asociado con uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, donde los ganglios linfáticos axilares se han estadificado mediante cualquier procedimiento aplicable. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que se ha clasificado como que tiene un estado negativo nodal (por ejemplo, nodo negativo) o un estado positivo nodal (por ejemplo, nodo positivo). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que se ha metastatizado a otras partes del cuerpo. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como metastatizado a una ubicación seleccionada del grupo que consiste en hueso, pulmón, hígado o cerebro. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar de acuerdo con una característica seleccionada del grupo que consiste en metastásico, localizado, regional, local-regional, localmente avanzado, distante, multicéntrico, bilateral, ipsilateral, contralateral, recién diagnosticado, recurrente e inoperable.

Una composición de la presente invención se puede usar para tratar o prevenir un trastorno proliferativo celular de la mama, o para tratar o prevenir el cáncer de mama, en un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en proporción con la población en general. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en proporción con la población en general es una mujer con antecedentes familiares o antecedentes personales de cáncer de mama. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en proporción con la población en general es una mujer que tiene una línea germinal o una mutación espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambas. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en proporción con la población en general es una mujer con antecedentes familiares de cáncer de mama y una línea germinal o mutación espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambas. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en proporción con la población en general es una mujer mayor de 30 años, mayor de 40 años, mayor de 50 años, mayor de 60 años, mayor de 70 años., mayor de 80 años o mayor de 90 años. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en proporción con la población en general es un sujeto con hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ (LCIS), neoplasia lobulillar o crecimiento o lesión en estadio 0 de la mama (por ejemplo, cáncer de mama en estadio 0 o grado 0, o carcinoma in situ).

Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar histológicamente de acuerdo con el sistema Scarff-Bloom-Richardson, en el que a un tumor de mama se le ha asignado una puntuación de recuento de mitosis de 1, 2 o 3; una puntuación de pleiomorfismo nuclear de 1, 2 o 3; una puntuación de formación de túbulo de 1, 2 o 3; y una puntuación total de Scarff-Bloom-Richardson de entre 3 y 9. Un cáncer de mama que se va a tratar se le puede asignar un grado del tumor de acuerdo con the International Consensus Panel on the Treatment of Breast Cancer seleccionado del grupo que consiste en grado 1, grado 1-2, grado 2, grado 2-3, o grado 3.

Un cáncer que se va a tratar se puede organizar según el sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), donde al tumor (T) se le ha asignado un estadio de TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, o T4d; y donde a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado un estadio de NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, o N3c; y donde a la metástasis a distancia (M) se le puede asignar un estadio de MX, M0 o M1. Un cáncer que se va a tratar se puede organizar según una clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) como Estadio I, Estadio IIA, Estadio IIB, Estadio IIIA, Estadio IIIB, Estadio IIIC o Estadio IV. A un cáncer que se va a tratar se le puede asignar una calificación según una clasificación de AJCC como Grado GX (por ejemplo, no se puede evaluar el grado), Grado 1, Grado 2, Grado 3 o Grado 4. Un cáncer que se va a tratar se puede organizar según una clasificación patológica AJCC (pN) de pNX, pN0, PN0 (I-), PN0 (I+), PN0 (mol-), PN0 (mol+), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b, o pN3c.

Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que es menor o igual a aproximadamente 2 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que tiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que es mayor o igual a aproximadamente 3 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que tiene más de 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por apariencia microscópica como bien diferenciado, moderadamente diferenciado, poco diferenciado o indiferenciado. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por apariencia microscópica en proporción con el recuento de mitosis (por ejemplo, cantidad de división celular) o pleiomorfismo nuclear (por ejemplo, cambio en las células). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por apariencia microscópica como asociado a áreas de necrosis (por ejemplo, áreas de células moribundas o degenerativas). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como que tiene un cariotipo anormal, que tiene un número anormal de cromosomas o que tiene uno o más cromosomas que son anormales en apariencia. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como aneuploide, triploide, tetraploide o tener una ploidía alterada. Un cáncer

que se va a tratar se puede clasificar como tener una translocación cromosómica, o una deleción o duplicación de un cromosoma completo, o una región de deleción, duplicación o amplificación de una porción de un cromosoma.

5 Un cáncer que se va a tratar se puede evaluar mediante citometría de ADN, citometría de flujo o citometría de imagen. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar con 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de células en el estadio de síntesis de la división celular (por ejemplo, en la fase S de división celular). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como que tiene una fracción de Fase S baja o una fracción de Fase S alta.

10 Como se usa en este documento, una "célula normal" es una célula que no se puede clasificar como parte de un "trastorno proliferativo celular". Una célula normal carece de crecimiento no regulado o anormal, o ambos, que puede conducir al desarrollo de una enfermedad o afección no deseada. Preferiblemente, una célula normal posee mecanismos de control del punto de control del ciclo celular que funcionan normalmente.

Como se usa en este documento, "poner en contacto una célula" se refiere a una condición en la que un compuesto u otra composición en cuestión está en contacto directo con una célula, o está lo suficientemente cerca como para inducir un efecto biológico deseado en una célula.

15 Como se usa en este documento, "compuesto candidato" se refiere a un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que ha sido o será probado en uno o más ensayos biológicos in vitro o in vivo, para determinar si es probable que ese compuesto provoque una respuesta biológica o médica deseada en una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscado por un investigador o un clínico. Un compuesto candidato es un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento del cáncer. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular. Los ensayos biológicos in vitro o in vivo pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos de actividad enzimática, ensayos de desplazamiento de movilidad electroforética, ensayos de genes indicadores, ensayos de viabilidad celular in vitro y los ensayos descritos en este documento.

25 Como se usa en este documento, "monoterapia" se refiere a la administración de un único compuesto activo o terapéutico a un sujeto que lo necesite. Preferiblemente, la monoterapia implicará la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo. Por ejemplo, monoterapia con cáncer con uno de los compuestos de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un sujeto que necesita tratamiento de cáncer. La monoterapia se puede contrastar con la terapia de combinación, en la que se administra una combinación de múltiples compuestos activos, preferiblemente con cada componente de la combinación presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. En un aspecto, la monoterapia con un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es más eficaz que la terapia de combinación para inducir un efecto biológico deseado.

35 Como se usa en este documento, "que trata" o "tratar" describe el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

40 Una composición de la presente invención también se puede usar para prevenir una enfermedad, afección o trastorno. Como se usa en este documento, "que previene" o "prevenir" describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno.

45 Como se usa en este documento, el término "aliviar" pretende describir un procedimiento mediante el cual se reduce la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno. Es importante destacar que un signo o síntoma puede ser aliviado sin ser eliminado. En una realización preferida, la administración de composiciones farmacéuticas de la invención conduce a la eliminación de un signo o síntoma, sin embargo, no se requiere la eliminación. Se espera que las dosis efectivas disminuyan la severidad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno tal como el cáncer, que puede ocurrir en múltiples ubicaciones, se alivia si la gravedad del cáncer disminuye en al menos una de las múltiples ubicaciones.

50 Como se usa en este documento, el término "severidad" pretende describir el potencial del cáncer para transformarse desde un estado precanceroso o benigno en un estado maligno. Alternativamente, o, además, la severidad está destinada a describir un estadio del cáncer, por ejemplo, según el sistema TNM (aceptado por the International Union Against Cancer (UICC) y the American Joint Committee on Cancer (AJCC)) o por otros procedimientos reconocidos por la técnica. El estadio del cáncer se refiere a la extensión o gravedad del cáncer, en función de factores tales como la ubicación del tumor primario, el tamaño del tumor, el número de tumores y la afectación de los ganglios linfáticos (diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos). Alternativamente, o, además, la gravedad pretende describir el grado del tumor por procedimientos reconocidos en la técnica (véase, National

55

- Cancer Institute, www.cancer.gov). El grado del tumor es un sistema usado para clasificar las células cancerosas en términos de cuán anormales se ven bajo el microscopio y qué tan rápido es probable que el tumor crezca y se disemine. Se consideran muchos factores al determinar el grado del tumor, incluida la estructura y el patrón de crecimiento de las células. Los factores específicos usados para determinar el grado del tumor varían con cada tipo de cáncer. La gravedad también describe un grado histológico, también llamado diferenciación, que se refiere a cuánto se asemejan las células tumorales a las células normales del mismo tipo de tejido (véase, National Cancer Institute, www.cancer.gov). Además,
- la severidad describe un grado nuclear, que se refiere al tamaño y la forma del núcleo en las células tumorales y el porcentaje de células tumorales que se están dividiendo (véase, National Cancer Institute, www.cancer.gov).
- En otro aspecto de la invención, la gravedad describe el grado en que un tumor ha secretado factores de crecimiento, degradado la matriz extracelular, se ha vascularizado, perdido la adhesión a los tejidos yuxtapuestos, o se ha metastatizado. Además, la gravedad describe el número de ubicaciones a los que un tumor primario ha metastatizado. Finalmente, la gravedad incluye la dificultad de tratar tumores de diferentes tipos y ubicaciones. Por ejemplo, los tumores inoperables, aquellos cánceres que tienen un mayor acceso a múltiples sistemas corporales (tumores hematológicos e inmunológicos), y aquellos que son los más resistentes a los tratamientos tradicionales se consideran más severos. En estas situaciones, prolongar la esperanza de vida del sujeto y/o reducir el dolor, disminuir la proporción de células cancerosas o restringir las células a un sistema, y mejorar el estadio del cáncer/grado del tumor/grado histológico/grado nuclear se consideran aliviando un signo o síntoma del cáncer
- Como se usa en este documento, el término "síntoma" se define como una indicación de enfermedad, dolencia, lesión o que algo no está bien en el cuerpo. Los síntomas se sienten o perciben por la persona que experimenta el síntoma, pero es posible que los demás no los noten fácilmente. Otros se definen como profesionales no sanitarios.
- Como se usa en este documento, el término "signo" también se define como una indicación de que algo no está bien en el cuerpo. Pero los signos se definen como cosas que pueden ser vistas por un médico, enfermera u otro profesional de la salud.
- Como se usa en este documento, el término "aproximadamente", "alrededor" o "aproximado" indica que el valor o el número al que se refieren estos términos puede variar en un 10%, 5%, 2%, 1%, 0.8%, 0.5%, 0.2%, o 0.1%. En una realización, el valor o número puede variar en un 5%, 2%, 1%, 0.8%, 0.5%, 0.2%, o 0.1%. En una realización, el valor o número puede variar en un 2%, 1%, 0.8%, 0.5%, 0.2%, o 0.1%. En una realización, el valor o número puede variar en 1%, 0.8%, 0.5%, 0.2%, o 0.1%. Por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 10 °C significa que la temperatura puede ser desde 9 a 11 °C, o desde 9.5 a 10.5 °C, o desde 9.8 a 10.2 °C, o desde 9.9 a 10.1 °C, o desde 9.92 a 10.08 °C, o desde 9.95 a 10.05 °C, o desde 9.98 a 10.02 °C, o desde 9.99 a 10.01 °C.
- El cáncer es un grupo de enfermedades que pueden causar casi cualquier signo o síntoma. Los signos y síntomas dependerán de dónde está el cáncer, el tamaño del cáncer y cuánto afecta a los órganos o estructuras cercanas. Si un cáncer se disemina (hace metástasis), entonces los síntomas pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo.
- A medida que el cáncer crece, comienza a presionar a los órganos, vasos sanguíneos y nervios cercanos. Esta presión crea algunos de los signos y síntomas de cáncer. Si el cáncer se encuentra en un área crítica, tal como ciertas partes del cerebro, incluso el tumor más pequeño puede causar síntomas tempranos.
- Pero a veces los cánceres comienzan en ubicaciones donde no causa ningún síntoma hasta que el cáncer ha crecido bastante. Los cánceres de páncreas, por ejemplo, generalmente no crecen lo suficiente como para ser sentidos desde el exterior del cuerpo. Algunos cánceres de páncreas no causan síntomas hasta que comienzan a crecer alrededor de los nervios cercanos (esto causa un dolor de espalda). Otros crecen alrededor del conducto biliar, lo que bloquea el flujo de bilis y conduce a una coloración amarillenta de la piel conocida como ictericia. En el momento en que un cáncer de páncreas causa estos signos o síntomas, generalmente ha alcanzado un estadio avanzado.
- Un cáncer también puede causar síntomas tales como fiebre, fatiga o pérdida de peso. Esto puede deberse a que las células cancerosas consumen gran parte del suministro de energía del cuerpo o liberan sustancias que modifican el metabolismo del cuerpo. O el cáncer puede hacer que el sistema inmune reaccione de manera que produzca estos síntomas.
- A veces, las células cancerosas liberan sustancias en el torrente sanguíneo que causan síntomas que generalmente no se cree que sean el resultado de cánceres. Por ejemplo, algunos cánceres de páncreas pueden liberar sustancias que hacen que se formen coágulos de sangre en las venas de las piernas. Algunos cánceres de pulmón producen sustancias similares a las hormonas que afectan los niveles de calcio en la sangre, afectando los nervios y los músculos y causando debilidad y mareos
- El cáncer presenta varios signos o síntomas generales que se producen cuando están presentes una variedad de subtipos de células cancerosas. La mayoría de las personas con cáncer perderá peso en algún momento con su

enfermedad. Una pérdida de peso no explicada (no intencional) de 10 libras o más puede ser el primer signo de cáncer, particularmente cánceres de páncreas, estómago, esófago o pulmón.

- 5 La fiebre es muy común con el cáncer, pero se ve más a menudo en la enfermedad avanzada. Casi todos los pacientes con cáncer tendrán fiebre en algún momento, especialmente si el cáncer o su tratamiento afecta el sistema inmune y hace que sea más difícil para el cuerpo combatir las infecciones. Con menos frecuencia, la fiebre puede ser un signo temprano de cáncer, tal como la leucemia o el linfoma.

La fatiga puede ser un síntoma importante a medida que progresa el cáncer. Sin embargo, puede ocurrir temprano en cánceres, tales como con leucemia, o si el cáncer está causando una pérdida continua de sangre, como en algunos cánceres de colon o de estómago.

- 10 El dolor puede ser un síntoma temprano con algunos cánceres tales como cánceres óseos o cáncer testicular. Pero, con mayor frecuencia, el dolor es un síntoma de una enfermedad avanzada.

Junto con los cánceres de la piel (véase la siguiente sección), algunos cánceres internos pueden causar signos de la piel que se pueden ver. Estos cambios incluyen la piel que se ve más oscura (hiperpigmentación), de color amarillo (ictericia) o de color rojo (eritema); picazón; o crecimiento excesivo de cabello

- 15 Alternativamente, o, además, los subtipos de cáncer presentan signos o síntomas específicos. Los cambios en los hábitos intestinales o la función de la vejiga podrían indicar cáncer. El estreñimiento a largo plazo, la diarrea o un cambio en el tamaño de las heces pueden ser un signo de cáncer de colon. El dolor al orinar, la sangre en la orina o un cambio en la función de la vejiga (tal como micción más frecuente o menos frecuente) podrían estar relacionados con el cáncer de vejiga o próstata.

- 20 Los cambios en el estado de la piel o la aparición de una nueva afección de la piel podrían indicar cáncer. Los cánceres de piel pueden sangrar y verse como llagas que no cicatrizan. Una llaga duradera en la boca podría ser un cáncer oral, especialmente en pacientes que fuman, mastican tabaco o beben alcohol con frecuencia. Las llagas en el pene o la vagina pueden ser signos de infección o un cáncer temprano.

- 25 Sangrado o secreción inusual podrían indicar cáncer. El sangrado inusual puede ocurrir en ya sea el cáncer temprano o avanzado. La sangre en el esputo (flema) puede ser un signo de cáncer de pulmón. La sangre en las heces (o una deposición oscura o de color negro) podría ser un signo de cáncer de colon o rectal. El cáncer del cuello uterino o el endometrio (revestimiento del útero) puede causar sangrado vaginal. La sangre en la orina puede ser un signo de cáncer de vejiga o riñón. Una secreción sanguinolenta del pezón puede ser un signo de cáncer de mama.

- 30 Un engrosamiento o una masa en la mama o en otras partes del cuerpo podría indicar la presencia de un cáncer. Muchos cánceres se pueden sentir a través de la piel, principalmente en la mama, los testículos, los ganglios linfáticos (glándulas) y los tejidos blandos del cuerpo. Un bulto o engrosamiento puede ser un signo temprano o tardío de cáncer. Cualquier bulto o engrosamiento podría ser indicativo de cáncer, especialmente si la formación es nueva o ha crecido de tamaño.

- 35 La indigestión o problemas para tragar podrían indicar cáncer. Si bien estos síntomas suelen tener otras causas, los problemas de indigestión o deglución pueden ser un signo de cáncer de esófago, estómago o faringe (garganta).

Los cambios recientes en una verruga o lunar podrían ser indicativos de cáncer. Cualquier verruga, lunar o peca que cambie de color, tamaño o forma, o que pierda sus bordes definidos indica el posible desarrollo de cáncer. Por ejemplo, la lesión cutánea puede ser un melanoma.

- 40 Una tos o ronquera persistente podría ser indicativa de cáncer. Una tos que no desaparece puede ser un signo de cáncer de pulmón. La ronquera puede ser un signo de cáncer de la laringe (caja de la voz) o tiroides.

Si bien los signos y síntomas enumerados anteriormente son los más comunes que se observan con el cáncer, hay muchos otros que son menos comunes y no se enumeran en este documento. Sin embargo, todos los signos y síntomas de cáncer reconocidos en la técnica están contemplados y abarcados por la presente invención.

- 45 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción en el tamaño de un tumor. Una reducción en el tamaño de un tumor también se puede denominar "regresión tumoral". Preferiblemente, después del tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en un 5% o más en proporción con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, el tamaño del tumor se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más del 75% o más. El tamaño de un tumor se puede medir por cualquier medio de medición reproducible. El tamaño de un tumor se puede medir como el diámetro del tumor.
- 50

- 5 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción en el volumen tumoral. Preferiblemente, después del tratamiento, el volumen del tumor se reduce en un 5% o más en proporción con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, el volumen tumoral se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más del 75% o más. El volumen del tumor se puede medir por cualquier medio de medición reproducible.
- 10 El tratamiento del cáncer da como resultado una disminución en el número de tumores. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de tumores se reduce en un 5% o más en proporción con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, el número de tumores se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más del 75%. El número de tumores se puede medir por cualquier medio de medición reproducible. El número de tumores se puede medir contando los tumores visibles a simple vista o con un aumento específico. Preferiblemente, la ampliación especificada es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.
- 15 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en el número de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de lesiones metastásicas se reduce en un 5% o más en proporción con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, el número de lesiones metastásicas se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más del 75%. El número de lesiones metastásicas se puede medir por cualquier medio de medición reproducible. El número de lesiones metastásicas se puede medir contando las lesiones metastásicas visibles a simple vista o con un aumento especificado. Preferiblemente, la ampliación especificada es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.
- 20
- 25 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe un portador solo. Preferiblemente, el tiempo de supervivencia promedio se aumenta en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferiblemente, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Puede medirse un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- 30
- 35 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. Preferiblemente, el tiempo de supervivencia promedio se aumenta en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferiblemente, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Se puede medir un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- 40
- 45 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, el tiempo de supervivencia promedio se aumenta en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferiblemente, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Puede medirse un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- 50
- 55 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe un portador solo. El tratamiento del cáncer puede dar lugar a una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado
- 60

- farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, la tasa de mortalidad disminuye en más del 2%; más preferiblemente, en más del 5%; más preferiblemente, en más del 10%; y lo más preferiblemente, en más del 25%. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados se puede medir por cualquier medio reproducible. Se puede medir una disminución en la tasa de mortalidad de una población, por ejemplo, calculando para una población el número promedio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir una disminución en la tasa de mortalidad de una población, por ejemplo, calculando para una población el número promedio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de crecimiento tumoral. Preferiblemente, después del tratamiento, la tasa de crecimiento tumoral se reduce en al menos 5% en proporción con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, la velocidad de crecimiento tumoral se reduce en al menos 10%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 20%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 30%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 40%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 50%; incluso más preferiblemente, se reduce en al menos un 50%; y lo más preferiblemente, se reduce en al menos un 75%. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir por cualquier medio de medición reproducible. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir de acuerdo con un cambio en el diámetro del tumor por unidad de tiempo.
- El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en el recrecimiento del tumor. Preferiblemente, después del tratamiento, el recrecimiento del tumor es menor del 5%; más preferiblemente, el recrecimiento del tumor es menor del 10%; más preferiblemente, menor del 20%; más preferiblemente, menor del 30%; más preferiblemente, menor del 40%; más preferiblemente, menor del 50%; incluso más preferiblemente, menor del 50%; y lo más preferiblemente, menor del 75%. El recrecimiento del tumor se puede medir mediante cualquier medio de medición reproducible. El recrecimiento del tumor se mide, por ejemplo, midiendo un aumento en el diámetro de un tumor después de una contracción tumoral previa que siguió al tratamiento. Una disminución en el recrecimiento del tumor está indicada por la falla de los tumores para reaparecer después de que el tratamiento se haya detenido.
- El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una reducción en la tasa de proliferación celular. Preferiblemente, después del tratamiento, la tasa de proliferación celular se reduce en al menos 5%; más preferiblemente, en al menos un 10%; más preferiblemente, en al menos un 20%; más preferiblemente, en al menos 30%; más preferiblemente, en al menos 40%; más preferiblemente, en al menos 50%; incluso más preferiblemente, en al menos 50%; y lo más preferiblemente, en al menos un 75%. La tasa de proliferación celular se puede medir por cualquier medio de medición reproducible. La velocidad de proliferación celular se mide, por ejemplo, midiendo el número de células en división en una muestra de tejido por unidad de tiempo.
- El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una reducción en la proporción de células proliferantes. Preferiblemente, después del tratamiento, la proporción de células en proliferación se reduce en al menos 5%; más preferiblemente, en al menos 10%; más preferiblemente, en al menos un 20%; más preferiblemente, en al menos 30%; más preferiblemente, en al menos 40%; más preferiblemente, en al menos 50%; incluso más preferiblemente, en al menos 50%; y lo más preferiblemente, en al menos un 75%. La proporción de células en proliferación se puede medir por cualquier medio de medición reproducible. Preferiblemente, la proporción de células en proliferación se mide, por ejemplo, cuantificando el número de células en división en proporción con el número de células que no se dividen en una muestra de tejido. La proporción de células en proliferación puede ser equivalente al índice mitótico.
- El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una disminución en el tamaño de un área o zona de proliferación celular. Preferiblemente, después del tratamiento, el tamaño de un área o zona de proliferación celular se reduce en al menos 5% en proporción con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, se reduce en al menos un 10%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 20%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 30%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 40%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 50%; incluso más preferiblemente, se reduce en al menos un 50%; y lo más preferiblemente, se reduce en al menos un 75%. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir mediante cualquier medio de medición reproducible. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir como un diámetro o ancho de un área o zona de proliferación celular.
- El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una disminución en el número o proporción de células que tienen una apariencia o morfología anormal. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de células que tienen una morfología anormal se reduce en al menos 5% en proporción con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, se reduce en al menos un 10%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 20%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 30%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 40%; más preferiblemente, se reduce en al menos un 50%; incluso más preferiblemente, se reduce en al menos un 50%; y lo más preferiblemente, se reduce en al menos un 75%. Una apariencia o morfología celular anormal se puede medir por cualquier medio de medición reproducible. Se puede medir una morfología celular

anormal por microscopía, por ejemplo, usando un microscopio de cultivo de tejido invertido. Una morfología celular anormal puede tomar la forma de pleiomorfismo nuclear.

Como se usa en este documento, el término "selectivamente" significa que tiende a producirse a una frecuencia más alta en una población que en otra población. Las poblaciones comparadas pueden ser poblaciones celulares. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, actúa selectivamente sobre un cáncer o célula precancerosa pero no sobre una célula normal. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, actúa selectivamente para modular un objetivo molecular (por ejemplo, una quinasa diana) pero no modula significativamente otro objetivo molecular (por ejemplo, una quinasa no diana). También se describe en este documento un procedimiento para inhibir selectivamente la actividad de una enzima, tal como una quinasa. Preferiblemente, un evento ocurre selectivamente en la población A en proporción con la población B si ocurre más de dos veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Un evento ocurre selectivamente si ocurre más de cinco veces más frecuentemente en la población A. Un evento ocurre selectivamente si ocurre más de diez veces más frecuentemente en la población A; más preferiblemente, más de cincuenta veces; incluso más preferiblemente, más de 100 veces; y más preferiblemente, más de 1000 veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Por ejemplo, la muerte celular ocurriría selectivamente en células cancerosas si ocurriera más del doble de frecuencia en células cancerosas en comparación con células normales.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede modular la actividad de un objetivo molecular (por ejemplo, una quinasa diana). La modulación se refiere a estimular o inhibir una actividad de un objetivo molecular. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, modula la actividad de un objetivo molecular si estimula o inhibe la actividad del objetivo molecular en al menos 2 veces en proporción con la actividad del objetivo molecular en las mismas condiciones, pero que carece solo de la presencia del compuesto. Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, modula la actividad de un objetivo molecular si estimula o inhibe la actividad del objetivo molecular en al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces en proporción con la actividad del objetivo molecular en las mismas condiciones, pero que carecen solo de la presencia del compuesto. La actividad de un objetivo molecular se puede medir por cualquier medio reproducible. La actividad de un objetivo molecular se puede medir in vitro o in vivo. Por ejemplo, la actividad de un objetivo molecular se puede medir in vitro mediante un ensayo de actividad enzimática o un ensayo de unión a ADN, o la actividad de un objetivo molecular se puede medir in vivo ensayando la expresión de un gen indicador.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, no modula significativamente la actividad de un objetivo molecular si la adición del compuesto no estimula o inhibe la actividad del objetivo molecular en más del 10% en proporción con la actividad del objetivo molecular en las mismas condiciones, pero que carece solamente de la presencia del compuesto.

Como se usa en este documento, el término "selectivo de isozima" significa inhibición o estimulación preferencial de una primera isoforma de una enzima en comparación con una segunda isoforma de una enzima (por ejemplo, inhibición o estimulación preferencial de una isozima alfa de quinasa en comparación con una quinasa isozima beta). Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, muestra un diferencial mínimo de cuatro veces, preferiblemente un diferencial de diez veces, más preferiblemente un diferencial de cincuenta veces, en la dosificación requerida para lograr un efecto biológico. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, demuestra este diferencial en el intervalo de inhibición, y el diferencial se ejemplifica en la IC₅₀, esto es, una inhibición del 50%, para un objetivo molecular de interés.

La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una célula o un sujeto que lo necesite puede dar como resultado la modulación (esto es, estimulación o inhibición) de una actividad de una quinasa de interés.

También se describen en este documento procedimientos para evaluar la actividad biológica de un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En un procedimiento, se puede usar un ensayo basado en la actividad enzimática. En un ensayo específico de actividad enzimática, la actividad enzimática proviene de una quinasa. Como se usa en este documento, "quinasa" se refiere a una gran clase de enzimas que catalizan la transferencia del fosfato y desde el ATP al grupo hidroxilo en la cadena lateral de Ser/Thr o Tyr en proteínas y péptidos y están íntimamente implicadas en el control de diversas funciones celulares importantes, quizás más notablemente: transducción de señal, diferenciación y proliferación. Se estima que hay aproximadamente 2,000 proteínas quinasas distintas en el cuerpo humano, y aunque cada una de estas fosforila substratos de proteínas/péptidos particulares, todas se unen al mismo segundo sustrato ATP en un bolsillo altamente conservado. Aproximadamente el 50% de los productos de oncogenes conocidos son proteínas tirosina

quinasas (PTK), y se ha demostrado que su actividad de quinasas conduce a la transformación celular. Preferiblemente, la quinasa analizada es una tirosina quinasa.

- 5 Se puede medir un cambio en la actividad enzimática provocado por un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en los ensayos descritos. El cambio en la actividad enzimática se puede caracterizar por el cambio en el grado de fosforilación de ciertos sustratos. Como se usa en este documento, "fosforilación" se refiere a la adición de grupos fosfato a un sustrato, que incluye proteínas y moléculas orgánicas; y, juega un papel importante en la regulación de las actividades biológicas de las proteínas. Preferiblemente, la fosforilación ensayada y medida implica la adición de grupos fosfato a residuos de tirosina. El sustrato puede ser un péptido o proteína.
- 10 En algunos ensayos, se emplean reactivos inmunológicos, por ejemplo, anticuerpos y antígenos. La fluorescencia se puede utilizar en la medición de la actividad enzimática en algunos ensayos. Como se usa en este documento, "fluorescencia" se refiere a un procedimiento a través del cual una molécula emite un fotón como resultado de la absorción de un fotón entrante de mayor energía por la misma molécula. Los procedimientos específicos para evaluar la actividad biológica de los compuestos descritos se describen en los ejemplos.
- 15 Como se usa en este documento, una actividad de c-Met se refiere a cualquier función o actividad biológica que se lleva a cabo por c-Met. Por ejemplo, una función de c-Met incluye la fosforilación de las proteínas diana aguas abajo. Otras funciones de c-Met incluyen autofosforilación, unión de proteínas adaptadoras tales como Gab-1, Grb-2, Shc, SHP2 y c-Cbl, y activación de transductores de señal tales como Ras, Src, PI3K, PLC- γ , STAT, ERK1 y 2 y FAK.
- 20 La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una célula o un sujeto que lo necesita da como resultado la modulación (esto es, estimulación o inhibición) de una actividad de un objetivo intracelular (por ejemplo, sustrato). Se pueden modular varios objetivos intracelulares con los compuestos de la presente invención, que incluyen, pero no se limitan a, proteínas adaptadoras tales como Gab-1, Grb-2, Shc, SHP2 y c-Cbl, y transductores de señal tales como Ras, Src, PI3K, PLC- γ , STATs, ERK1 y 2 y FAK.
- 25 La activación se refiere a colocar una composición en cuestión (por ejemplo, proteína o ácido nucleico) en un estado apropiado para llevar a cabo una función biológica deseada. Una composición en cuestión capaz de ser activada también tiene un estado inactivo. Una composición en cuestión activada puede tener una función biológica inhibidora o estimulante, o ambas.
- 30 Elevación se refiere a un aumento en una actividad biológica deseada de una composición en cuestión (por ejemplo, una proteína o un ácido nucleico). La elevación puede ocurrir a través de un aumento en la concentración de una composición en cuestión.
- 35 Como se usa en este documento, "una vía de punto de control del ciclo celular" se refiere a una vía bioquímica que está implicada en la modulación de un punto de control del ciclo celular. Una vía del punto de control del ciclo celular puede tener efectos estimulantes o inhibidores, o ambos, en una o más funciones que comprenden un punto de control del ciclo celular. Una vía de punto de control del ciclo celular está compuesta de al menos dos composiciones en cuestión, preferiblemente proteínas, que contribuyen a la modulación de un punto de control del ciclo celular. Una vía del punto de control del ciclo celular se puede activar a través de una activación de uno o más miembros de la vía del punto de control del ciclo celular. Preferiblemente, una vía de punto de control del ciclo celular es una vía de señalización bioquímica.
- 40 Como se usa en este documento, "regulador del punto de control del ciclo celular" se refiere a una composición en cuestión que puede funcionar, al menos en parte, en la modulación de un punto de control del ciclo celular. Un regulador del punto de control del ciclo celular puede tener efectos estimulantes o inhibidores, o ambos, en una o más funciones que comprenden un punto de control del ciclo celular. Un regulador del punto de control del ciclo celular puede ser una proteína o no una proteína.
- 45 El tratamiento del cáncer o un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado la muerte celular, y preferiblemente, la muerte celular da como resultado una disminución de al menos 10% en el número de células en una población. Más preferiblemente, la muerte celular significa una disminución de al menos 20%; más preferiblemente, una disminución de al menos 30%; más preferiblemente, una disminución de al menos 40%; más preferiblemente, una disminución de al menos 50%; lo más preferiblemente, una disminución de al menos el 75%. El
- 50 número de células en una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Se puede medir un número de células en una población mediante clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), microscopía de inmunofluorescencia y microscopía óptica. Los procedimientos para medir la muerte celular son como se muestra en Li et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 100(5): 2674-8, 2003. En un aspecto, la muerte celular ocurre por apoptosis.
- 55 Preferiblemente, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, no es significativamente citotóxico para las células normales. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no es significativamente citotóxica para las

células normales si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente eficaz no induce la muerte celular en más del 10% de las células normales. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no afecta significativamente la viabilidad de las células normales si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente eficaz no induce la muerte celular en más del 10% de las células normales. En un aspecto, la muerte celular ocurre por apoptosis.

Poner en contacto una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inducir o activar selectivamente la muerte celular en células cancerosas. La administración a un sujeto que lo necesite de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inducir o activar selectivamente la muerte celular en células cancerosas. Poner en contacto una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inducir la muerte celular selectivamente en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo celular. Preferiblemente, administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, induce la muerte celular selectivamente en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo celular.

También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del cáncer administrando un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita, donde la administración del compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, da como resultado uno o más de los siguientes: acumulación de células en la fase G1 y/o S del ciclo celular, citotoxicidad por célula muerte en células cancerosas sin una cantidad significativa de muerte celular en células normales, actividad antitumoral en animales con un índice terapéutico de al menos 2 y activación de un punto de control del ciclo celular. Como se usa en este documento, "índice terapéutico" es la dosis máxima tolerada dividida por la dosis eficaz.

Un experto en el arte se puede referir a textos de referencia generales para descripciones detalladas de técnicas conocidas discutidas en este documento o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel et al, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al, Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al, The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Por supuesto, también se puede hacer referencia a estos textos al hacer o usar un aspecto de la invención.

Como se usa en este documento, "terapia de combinación" o "co-terapia" incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo por lo general durante un período de tiempo definido (habitualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" puede ser, pero generalmente no lo es, pretende abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que de manera incidental y arbitraria dan como resultado las combinaciones de la presente invención.

La "terapia de combinación" pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, en la que cada agente terapéutico se administra en un tiempo diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de manera sustancialmente simultánea. Se puede lograr una administración sustancialmente simultánea, por ejemplo, administrando al sujeto una única cápsula que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas únicas para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se puede efectuar por cualquier vía apropiada que incluye, pero no se limita a, rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares y absorción directa a través de tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma vía o por diferentes rutas. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se puede administrar por inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

La "terapia de combinación" también abarca la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento por radiación). Cuando la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se puede realizar en cualquier momento apropiado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el

tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso aún se logra cuando el tratamiento no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, tal vez por días o incluso semanas.

- 5 Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en combinación con un segundo agente quimioterapéutico. El segundo agente quimioterapéutico (también denominado agente antineoplásico o agente antiproliferativo) puede ser un agente alquilante; un antibiótico; un antimetabolito; un agente desintoxicante; un interferón; un anticuerpo policlonal o monoclonal; un inhibidor de EGFR; un inhibidor de HER2; un inhibidor de la histona deacetilasa; una hormona; un inhibidor mitótico; un inhibidor de MTOR; un inhibidor de multi-quinasas; un inhibidor de serina/treonina quinasa; un inhibidores de la tirosina quinasa; un inhibidor de VEGF/VEGFR; un taxano o derivado de taxano, un inhibidor de aromatasa, una antraciclina, un fármaco dirigido a microtúbulos, un fármaco venenoso de topoisomerasa, un inhibidor de un objetivo molecular o enzima (por ejemplo, un inhibidor de quinasas), un fármaco análogo de citidina o cualquier agente quimioterapéutico, agente antineoplásico o antiproliferativo enumerado en www.cancer.org/docroot/cdgc/cdg_0.asp.
- 10
- 15 Los agentes alquilantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida (Cytosan; Neosar); clorambucil (Leukeran); melfalán (Alkeran); carmustina (BiCNU); busulfán (Busulfex); lomustina (CeeNU); dacarbazina (DTICDome); oxaliplatino (Eloxatin); carmustina (Gliadel); ifosfamida (Ifex); mecloretamina (Mustargen); busulfán (Myleran); carboplatino (paraplatino); cisplatino (CDDP; Platinol); temozolomida (Temodar); tiotepa (Thiopex); bendamustina (Treanda); o estrepto-zocina (Zanosar).
- 20 Los antibióticos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, doxorubicina (Adriamicina); doxorubicina liposomal (Doxil); mitoxantrona (Novantrona); bleomicina (Blenoxano); daunorubicina (Cerubidina); daunorubicina liposomal (DaunoXome); dactinomicina (Cosmegen); epirubicina (Ellence); idarrubicina (Idamycin); plicamicina (Mithracin); mitomicina (Mutamycin); pentostatina (Nipent); o valrubicina (Valstar).
- 25 Antimetabolitos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (Aduvicol); capecitabina (Xeloda); hidroxiaurea (Hydrea); mercaptopurina (Purinethol); pemetrexed (Alimta); fludarabina (Fludara); nelarabina (Arranon); cladribina (Cladribine Novaplus); clofarabina (Clolar); citarabina (Cytosar-U); decitabina (Dacogen); citarabina liposomal (DepoCyt); hidroxiaurea (Droxia); pralatrexato (Folotyn); floxuridina (FUDR); gemcitabina (Gemzar); cladribina (Leustatin); fludarabina (Oforta); metotrexato (MTX; Rheumatrex); metotrexato (Trexall); tioguanina (Tabloid); TS-1 o citarabina (Tarabine PFS).
- 30 Los ejemplos de agentes desintoxicantes incluyen, pero no se limitan a, amifostina (Ethyol) o mesna (Mesnex).
- Los interferones de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa-2b (Intrón A) o interferón alfa-2a (Roferon-A).
- 35 Los anticuerpos policlonales o monoclonales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin); ofatumumab (Arzerra); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); tositumomab/iodo131 tositumomab (Bexxar); alemtuzumab (Campath); ibritumomab (Zevalin; In-111; Y-90 Zevalin); gemtuzumab (Mylotarg); eculizumab (Soliris) ordenosumab.
- Los inhibidores de EGFR de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, gefitinib (Iressa); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); erlotinib (Tarceva); panitumumab (Vectibix); PKI-166; canertinib (CI-1033); matuzumab (Emd7200) o EKB-569.
- 40 Los inhibidores de HER2 de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin); lapatinib (Tykerb) o AC-480.
- Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, pero no se limitan a, vorinostat (Zolinza).
- 45 Las hormonas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno (Soltamox; Nolvadex); raloxifeno (Evista); megestrol (Megace); leuprolide (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur); fulvestrant (Faslodex); letrozol (Femara); triptorelina (Trelstar LA; Trelstar Depot); exemestano (Aromasin); goserelina (Zoladex); bicalutamida (Casodex); anastrozol (Arimidex); fluoximesterona (Androxy; Halotestin); medroxi-progesterona (Provera; Depo-Provera); estramustina (Emcyt); flutamida (Eulexin); toremifeno (Fareston); degarelix (Firmagon); nilutamida (Nilandron); abarelix (Plenaxis); o testolactona (Teslac).
- 50 Los inhibidores mitóticos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (Taxol; Onxol; Abraxane); docetaxel (Taxotere); vincristina (Oncovin; Vincasar PFS); vinblastina (Velban); etopósido (Toposar; Etopophos; VePesid); tenipósido (Vumon); ixabepilona (Ixempra); nocodazol; epotilon; vinorelbina (Navelbine); camptotecina (CPT); irinotecán (Camptosar); topotecan (Hycamtin); amsacrina o lamellarin D (LAM-D).

Los inhibidores de MTOR de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, everolimus (Afinitor) o temsirolimus (Torisel); rapamune, ridaforolimus; o AP23573.

Los inhibidores de multiquinasas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); BIBW 2992; E7080; Zd6474; PKC-412; motesanib; o AP24534.

- 5 Los inhibidores de serina/treonina quinasas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ruboxistaurina; clorhidrato de eril/easudil; flavopiridol; seliciclib (CYC202; Roscovitrine); SNS-032 (BMS-387032); Pkc412; bryostatin; KAI-9803; SF1126; VX-680; Azd1152; Arry-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP-1347 o PD 332991.

- 10 Los inhibidores de tirosina quinasas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, erlotinib (Tarceva); gefitinib (Iressa); imatinib (Gleevec); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); trastuzumab (Herceptin); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbitux); panitumumab (Vectibix); everolimus (Afinitor); alemtuzumab (Campa); gemtuzumab (Mylotarg); temsirolimus (Torisel); pazopanib (Votrient); dasatinib (Sprycel); nilotinib (Tasigna); vatalanib (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; o AMG888.

- 15 Los inhibidores de VEGF/VEGFR de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, bevacizumab (Avastin); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); ranibizumab; pegaptanib; o vandetinib.

Los fármacos dirigidos a microtúbulos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina.

Los fármacos venenosos de topoisomerasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tenipósido, etopósido, adriamicina, camptotecina, daunorrubicina, dactinomomicina, mitoxantrona, amsacrina, epirrubicina e idarrubicina.

- 20 Los taxanos o derivados de taxanos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y docetaxol.

- 25 Los agentes antineoplásicos, antiproliferativos, quimioterapéuticos generales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, altretamina (Hexalen); isotretinoína (Accutane, Amnesteem, Claravis, Sotret); tretinoína (Vesanoid); azacitidina (Vidaza); bortezomib (Velcade) asparaginasa (Elspar); levamisol (Ergamisol); mitotano (Lysodren); procarbazona (Matulane); pegaspargasa (Oncaspar); denileukin difitox (Ontak); porfimer (Photofrin); aldesleucina (Proleukin); lenalidomida (Revlimid); bexaroteno (Targretin); talidomida (Thalomid); temsirolimus (Torisel); trióxido de arsénico (Trisenox); verteporfina (Visudyne); mimosina (Leucenol); (tegafur 1M - 5-cloro-2,4-dihidroxipirimidina 0.4 M - oxonato de potasio 1 M) o lovastatina.

- 30 En otro aspecto, el segundo agente quimioterapéutico puede ser una citoquina tal como G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). En otro aspecto, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en combinación con radioterapia. La radioterapia también se puede administrar en combinación con un compuesto de la presente invención y otro agente quimioterapéutico descrito en este documento como parte de una terapia de agente múltiple. En otro aspecto más, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en combinación con combinaciones de quimioterapia estándar tales como, pero no se limitan a, CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), CAF (ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo), AC (adriamicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida), ACT o ATC (adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel), rituximab, Xeloda (capecitabina), cisplatino (CDDP), carboplatino, TS-1 (tegafur, gimestat y otastat potásico en una proporción molar de 1: 0.4: 1), camptotecina-11 (CPT-11, irinotecán o Camptosar™) o CMFP (ciclofosfamida), metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona).

- 40 En realizaciones preferidas, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con un inhibidor de una enzima, tal como un receptor o quinasa no receptora. Las quinasas receptoras y no receptoras de la invención son, por ejemplo, tirosina quinasas o serina/treonina quinasas. Los inhibidores de quinasa de la invención son moléculas pequeñas, ácidos polinucleicos, polipéptidos o anticuerpos.

- 45 Los inhibidores de quinasas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, Bevacizumab (se dirige a VEGF), BIBW 2992 (se dirige a EGFR y Erb2), Cetuximab/Erbitux (se dirige a Erb1), Imatinib/Gleevec (se dirige a Bcr-Abl), Trastuzumab (se dirige a Erb2), Gefitinib/Iressa (se dirige a EGFR), Ranibizumab (se dirige a VEGF), Pegaptanib (se dirige a VEGF), Erlotinib/Tarceva (se dirige a Erb1), Nilotinib (se dirige a Bcr-Abl), Lapatinib (se dirige a Erb1 y Erb2/Her2), GW-572016/ditosilato de lapatinib (se dirige a HER2/Erb2), Panitumumab/Vectibix (se dirige a EGFR), Vandetinib (se dirige a RET/VEGFR), E7080 (múltiples dianas incluyendo RET y VEGFR), Herceptin (se dirige a HER2/Erb2), PKI-166 (se dirige a EGFR), Canertinib/CI-1033 (se dirige a EGFR), Sunitinib/SU-11464/Sutent (se dirige a EGFR y FLT3), Matuzumab/Emd7200 (se dirige a EGFR), EKB-569 (se dirige a EGFR), Zd6474 (se dirige a EGFR y VEGFR), PKC-412 (se dirige a VEGR y FLT3), Vatalanib/Ptk787/ZK222584 (se dirige a VEGR), CEP-701 (se dirige a FLT3), SU5614 (se dirige a FLT3), MLN518 (se dirige a FLT3), XL999 (se dirige a FLT3), VX-322 (se dirige a FLT3), Azd0530 (se dirige a SRC), BMS-354825 (se dirige a SRC), SKI-606 (se dirige a SRC), CP-690 (se dirige a

JAK), AG-490 (se dirige a JAK), WHI-P154 (se dirige a JAK), WHI-P131 (se dirige a JAK), sorafenib/Nexavar (se dirige a RAF quinasa, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β KIT, FLT-3, y RET), Dasatinib/Sprycel (BCR/ABL y Src), AC-220 (se dirige a Flt3), AC-480 (se dirige a todas las proteínas HER, "panHER"), difosfato de Motesanib (se dirige a VEGF1-3, PDGFR, y c-kit), Denosumab (se dirige a RANKL, inhibe SRC), AMG888 (se dirige a HER3), y AP24534 (múltiples dianas incluyendo Flt3).

Los inhibidores de serina/treonina quinasas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, Rapamune (se dirige a mTOR/FRAP1), Deforolimus (se dirige a mTOR), Certican/Everolimus (se dirige a mTOR/FRAP1), AP23573 (se dirige a mTOR/FRAP1), EriI/Fasudil clorhidrato (se dirige a RHO), Flavopiridol (se dirige a CDK), Seliciclib/CYC202/Roscovitine (se dirige a CDK), SNS-032/BMS-387032 (se dirige a CDK), Ruboxistaurin (se dirige a PKC), Pkc412 (se dirige a PKC), Bryostatín (se dirige a PKC), KAI-9803 (se dirige a PKC), SF1126 (se dirige a PI3K), VX-680 (se dirige a Aurora quinasa), Azd1152 (se dirige a Aurora quinasa), Arry-142886/AZD-6244 (se dirige a MAP/MEK), SCIO-469 (se dirige a MAP/MEK), GW681323 (se dirige a MAP/MEK), CC-401 (se dirige a JNK), CEP-1347 (se dirige a JNK), y PD 332991 (se dirige a CDK).

El compuesto 1 es un inhibidor de la polimerización de microtúbulos de molécula pequeña novedoso, sintético, biodisponible por vía oral, con una penetración muy alta en el SNC. La eficacia del compuesto 1 como un nuevo agente anticanceroso se prueba directamente usando un modelo de ratón de glioma maligno. El compuesto 1 es un inhibidor de la polimerización de tubulina administrado por vía oral que se une a un nuevo sitio en la tubulina heterodimérica, y a una nueva conformación del dímero. El compuesto 1 puede inhibir la señalización de Src en tumores. El compuesto 1 se ha evaluado en diversas líneas celulares de tumores cerebrales. En todos los casos, el compuesto 1 inhibió la proliferación con $GI_{50} < 55$ nM. Cuando se administró por vía oral a ratones a una dosis de 10 mg/kg, la proporción de niveles de fármaco en el cerebro en comparación con los niveles en plasma fue de 0.76, lo que indica una excelente penetración en la barrera hematoencefálica.

Se evaluó el compuesto 1 en diversas células tumorales de cerebro humano y de ratón derivadas de glioblastoma multiforme, astrocitoma y meduloblastoma. Véase, por ejemplo, US2011/0281872. El compuesto 1 inhibió potentemente el crecimiento de estas células tumorales cerebrales. Cuando se administró a ratones, el compuesto 1 penetró en el cerebro en un 76%, con lo que se resolvió con éxito el primer desafío principal en el descubrimiento de fármacos contra el cáncer de cerebro. Los fármacos que se usan para tratar tumores cerebrales a menudo penetran solo un 20% o menos. En ratones con tumores cerebrales agresivos, el compuesto 1 no solo ralentiza significativamente la tasa de crecimiento tumoral, sino que hasta el 60% de los ratones tratados experimentan una regresión completa del tumor y no vuelven a aparecer dentro de su vida útil normal (aproximadamente 2 años para ratones). Temodar también se ha evaluado en este modelo de ratón para su comparación, y no causa la regresión completa del tumor, sino que solo ralentiza la tasa de crecimiento de los tumores. Además, se observó que los ratones tratados con el compuesto 1 tenían mucho menos edema cerebral que el placebo o los ratones tratados con Temodar.

El compuesto 1 también se evaluó en el modelo de glioma GL261 ortotrópico en ratones C57BL/6 singénicos inmunocompetentes. Los ratones implantados intracerebralmente con 1×10^5 células GL261 tratadas solo con vehículo (solución salina) tienen un tiempo medio de supervivencia (MeST) de 21 días (intervalo 18-28). Los ratones tratados con el compuesto oral 1 (30 mg/kg, b.i.d.) tienen un MeST de 30.5 días que varía entre 23 y 32 días. Por el contrario, cuando el compuesto 1 se administra por vía oral a (30 mg/kg, s.i.d.) el MeST aumenta a más de 120 días, con más del 60% del grupo de tratamiento todavía vivo 12 meses después ($p < 0.0001$). Las muestras de estos ratones también mostraron infiltración linfocítica del sitio del tumor. Se llevaron a cabo experimentos adicionales usando una versión SCID de ratones C57BL/6 (B6.CB17-Prkd^{csid}/SzJ), un modelo de ratón de base B6, pero está inmunocomprometido. En este modelo SCID, los ratones que portan tumores intracerebrales GL261 y tratados con vehículo solo tenían una supervivencia similar a la homóloga C57BL/6 inmunocompetente, sin embargo, los ratones tratados con el compuesto 1 ahora solo tenían una MeST de 40 días (intervalo 29-75). Los ratones SCID que sobrevivieron más de 45 días procedieron a desarrollar gliomas letales de GL261 (observados por MRI) poco después de suspender el fármaco. Los ratones C57BL/6 "curados" en el grupo anterior (inmunocompetentes) también rechazaron posteriormente un segundo desafío con implante de tumor GL261. Estudios moleculares adicionales muestran que el compuesto 1 aumentó la expresión y alteró la localización de la survivina intracelular, una molécula que puede ser dirigida por inmunoterapia.

Los resultados de cinco estudios independientes indican que el compuesto 1 ralentiza la tasa de crecimiento del glioma GL261 intracerebral en proporción con los grupos de control. Cuando se administra como una sola dosis por día (s.i.d.), el compuesto 1 condujo a la regresión tumoral completa en hasta 60% de los ratones tratados sin mayor progresión. El rechazo posterior de un segundo tumor en estos ratones es indicativo de memoria inmune. Esta magnitud del efecto antitumoral no se observó en los modelos SCID que conducen a la posibilidad de que el compuesto 1 pueda estar implicado en una respuesta inmune antitumoral.

El compuesto 1 ralentiza la tasa de crecimiento del glioma GL261 intracerebral en proporción con los grupos de control. Cuando se administró una dosis única por día (s.i.d.), el compuesto 1 condujo a la regresión tumoral completa en hasta 60% de los ratones tratados sin mayor progresión. Los ratones C57BL/6 supervivientes a largo plazo posteriormente rechazaron un segundo desafío de implante tumoral GL261, consistente con la generación de

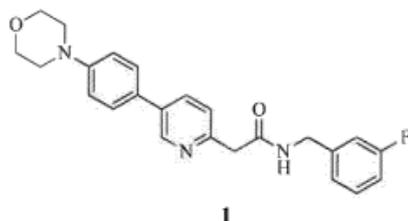
memoria inmune productiva. Esta magnitud del efecto antitumoral no se observó en los ratones inmunocomprometidos, lo que sugiere que el régimen de dosificación de una vez al día con el compuesto 1 permite la generación de una respuesta inmune eficaz que contribuye a la curación a largo plazo.

5 Como se describe en este documento, los compuestos de la invención se pueden usar para regular la actividad del sistema inmune en un sujeto, protegiendo así contra la enfermedad autoinmune o previniéndola, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, sepsis y lupus, así como rechazo de trasplantes y enfermedades alérgicas. Alternativamente, el compuesto se puede usar para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto. Por ejemplo, el compuesto puede dar como resultado una reducción en la gravedad de los síntomas o detener la progresión inminente de la enfermedad autoinmune en un sujeto. El compuesto de la invención puede estar implicado en la modulación de una cascada de señalización de quinasas, por ejemplo, un inhibidor de quinasas, un inhibidor competitivo sin ATP, un inhibidor de tirosina quinasas, por ejemplo, un inhibidor de Src, un inhibidor de p59fyn (Fyn) o un inhibidor de p56lck (Lck).

15 Las enfermedades autoinmunes son enfermedades causadas por una descomposición de la auto tolerancia, de manera que el sistema inmune adaptativo responde a autoantígenos y media el daño celular y tisular. Las enfermedades autoinmunes pueden ser específicas de un órgano (por ejemplo, tiroiditis o diabetes) o sistémicas (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico). Las células T modulan la respuesta inmune mediada por células en el sistema inmune adaptativo. En condiciones normales, las células T expresan receptores antigénicos (receptores de células T) que reconocen fragmentos de péptidos de proteínas foráneas unidas a moléculas complejas de histocompatibilidad propias. Entre los primeros eventos reconocibles después de la estimulación del receptor de células T (TCR) están la activación de Lck y Fyn, que da como resultado la fosforilación de TCR en residuos de tirosina dentro de motivos de activación basados en inmunoreceptor tirosina (Zamoyska, et al.; 2003, Immunol. Rev., 191, 107-118). Las tirosina quinasas, tales como Lck (que es un miembro de la familia Src de proteína tirosina quinasas) juegan un papel esencial en la regulación de señalización celular y proliferación celular mediante la fosforilación de residuos de tirosina de péptidos y proteínas (Levitzi; 2001, Top. Curr. Chem., 211, 1-15; Longati, et al; 2001, Curr. Drug Targets, 2, 41-55; Qian, and Weiss; 1997, Curr. Opin. Cell Biol, 9, 205-211). De este modo, aunque no se desea vincularse a la teoría, se formula la hipótesis de que la administración de un compuesto de la presente invención que modula la actividad de tirosina quinasa (por ejemplo, Src) es útil en el tratamiento de la enfermedad autoinmune.

30 Las tirosina quinasas lck y fyn se activan ambas en la vía de TCR; de este modo, los inhibidores de lck y/o fyn tienen utilidad potencial como agentes autoinmunes (Palacios and Weiss; 2004, Oncogene, 23, 7990-8000). Lck y Fyn son predominantemente expresados por células T durante la mayor parte de su vida útil. Los roles de Lck y Fyn en el desarrollo de células T, la homeostasis y la activación han sido demostrados por estudios de líneas celulares y animales (Parang and Sun; 2005, Expert Opin. The. Patents, 15, 1183-1207). La activación de Lck está implicada en enfermedades autoinmunes y rechazo de trasplantes (Kamens, et al., 2001, Curr. Opin. Investig. Drugs, 2, 1213-1219). Los resultados han demostrado que las líneas celulares Jurkat lck (-) son incapaces de proliferar, producir citoquinas y generar aumentos en el calcio intracelular, fosfato de inositol, y fosforilación de tirosina en respuesta a la estimulación del receptor de células T (Straus and Weiss, 1992, Cell, 70, 585-593; Yamasaki, et al; 1996, Mol. Cell. Biol, 16, 7151-7160). Por lo tanto, un agente inhibidor de lck bloquearía eficazmente la función de las células T, actuaría como un agente inmunosupresor y tendría una utilidad potencial en enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y el lupus, así como en la zona del rechazo de trasplantes y las enfermedades alérgicas (Hanke and Pollok; 1995, Inflammation Res., 44, 357-371). De este modo, aunque no se desea vincularse a ninguna teoría, se formula la hipótesis de que la administración de un compuesto de la presente invención que modula uno o más miembros de la familia Src de proteína tirosina quinasas (por ejemplo, lck y/o fyn) es útil en el tratamiento de la enfermedad autoinmune.

45 La presente invención proporciona una composición que comprende las sales de bencenosulfonato de N-(3-fluorobencil)-2-(5-(4-morfolinofenil)piridin-2-il)acetamida (compuesto 1), o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



1 (compuesto 1).

50 La invención también proporciona un procedimiento para la síntesis del compuesto 1 altamente purificado (> 98.0% determinado por HPLC) que es seguro y simple y que produce el compuesto 1 a gran escala (> 100 g) con alto

rendimiento (> 80%) y con cloruro de etilo limitado (<250 ppm determinado mediante análisis de solvente residual de cromatografía de gases en el espacio de cabeza).

5 En realizaciones preferidas, el compuesto 1 en las composiciones de la presente invención tiene una pureza superior al 98%. Por ejemplo, la pureza del compuesto 1 en las composiciones de la invención es 98.5%, 99.0%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% o 99.9%.

En realizaciones preferidas, las composiciones y formulaciones de la invención contienen menos del 2% de impurezas.

10 Algunas impurezas se miden en partes por millón, que es una medida del peso relativo igual al peso del soluto/peso de la solución X 1,000,000, por ejemplo, el peso de cloruro de etilo/peso del compuesto 1, muestra de di-HCl X 1,000,000.

La sal de bencenosulfonato del compuesto 1 puede ser sustancialmente pura.

En una realización, el solvato es sustancialmente puro.

En una realización, el hidrato es sustancialmente puro.

La composición puede comprender además al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Ciertos compuestos de la invención son inhibidores de quinasas competitivos sin ATP.

La invención también incluye una composición como se describió anteriormente para uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno de proliferación celular.

20 Por ejemplo, el trastorno de proliferación celular es precáncer o cáncer. El trastorno de proliferación celular tratado o prevenido por las composiciones de la invención puede ser un cáncer, tal como, por ejemplo, cáncer de colon o cáncer de pulmón.

El trastorno de proliferación celular tratado o prevenido por las composiciones de la invención puede ser un trastorno hiperproliferativo

El trastorno de la proliferación celular tratado o prevenido por las composiciones de la invención puede ser psoriasis.

25 Por ejemplo, el tratamiento o prevención del trastorno proliferativo puede ocurrir a través de la inhibición de una tirosina quinasa. Por ejemplo, la tirosina quinasa puede ser una quinasa Src o quinasa de adhesión focal (FAK).

También se describe en este documento un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que está modulado por la inhibición de tirosina quinasa, administrando una composición de la invención. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno que es modulado por la inhibición de la tirosina quinasa es cáncer, precáncer, un trastorno hiperproliferativo o una infección microbiana.

30 La composición farmacéutica de la invención puede modular una vía de quinasas. Por ejemplo, la vía de la quinasa es una vía de quinasa Src, o vía de adhesión de quinasas focal.

La composición farmacéutica de la invención puede modular una quinasa directamente. Por ejemplo, la quinasa es quinasa Src o quinasa de adhesión focal.

Ciertas composiciones farmacéuticas de la invención son inhibidores de quinasa competitivos sin ATP.

35 Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir una infección microbiana, tal como una infección bacteriana, fúngica, parasitaria o viral.

Algunas composiciones farmacéuticas de la invención incluyen el compuesto sustancialmente puro 1.2HCl.

40 Un compuesto de la invención se puede usar como un agente farmacéutico. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede usar como un agente antiproliferativo, para tratar seres humanos y/o animales, tal como para tratar seres humanos y/u otros mamíferos. Los compuestos se pueden usar sin limitación, por ejemplo, como agentes anticancerígenos, antiangiogénesis, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios y/o antivirales. Adicionalmente, los compuestos se pueden usar para otros trastornos relacionados con la proliferación celular tales como retinopatía diabética, degeneración macular y psoriasis. Los agentes anticancerígenos incluyen agentes antimetastásicos.

El compuesto de la invención usado como agente farmacéutico puede ser, por ejemplo, compuesto sustancialmente puro 1 o una sal del mismo.

5 En un aspecto de la invención, una composición de la invención, por ejemplo, una composición que comprende el compuesto 1 sustancialmente puro o una sal del mismo, se usa para tratar o prevenir un trastorno de la proliferación celular en un sujeto. En un aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es precáncer o cáncer. En otro aspecto de la realización, el trastorno de proliferación celular es un trastorno hiperproliferativo. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce a través de la inhibición de una quinasa. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce a través de la inhibición de una tirosina quinasa. En otra realización, la prevención o el tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo se produce a través de la inhibición de quinasa Src o quinasas de adhesión focal (FAK). En otra realización, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un ser humano.

15 También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de cáncer o un trastorno de proliferación en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición que incluye compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasas. El compuesto de la invención puede ser un inhibidor de quinasa competitivo sin ATP. El compuesto de la invención puede inhibir directamente una quinasa o puede afectar la vía de la quinasa.

20 También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la pérdida auditiva en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye el compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. En un ejemplo, el compuesto no inhibe la unión de ATP a la proteína quinasa. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src (por ejemplo, tirosina quinasa pp60^{c-src}).

25 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, por ejemplo, administrando gotas en el oído, por vía intraarterial, intralesional, mediante una bomba dosificadora, o por aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable.

El compuesto se puede administrar antes del inicio de la pérdida auditiva. Alternativamente, el compuesto se administra después del inicio de la pérdida auditiva.

35 El compuesto se puede administrar en combinación con un fármaco que causa pérdida auditiva, por ejemplo, cisplatino o un antibiótico aminoglucósido. El compuesto se puede administrar en combinación con un fármaco que se dirige a células pilosas.

También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la osteoporosis en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

45 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o por aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes del inicio de la osteoporosis. Alternativamente, el compuesto se puede administrar después del inicio de la osteoporosis.

50 También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de protección contra o de tratamiento de enfermedades oftálmicas, por ejemplo, degeneración macular, retinopatía, edema macular, etc. en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}. El compuesto puede inhibir uno o más componentes en la vía de VEGF.

55 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica (por ejemplo, administrando gotas en el ojo), por vía intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora,

o por aplicación a las membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes del inicio de la enfermedad oftálmica. Alternativamente, el compuesto se puede administrar después del inicio de la enfermedad oftálmica.

5 También se describe en este documento una composición para uso en un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la diabetes en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

10 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o por aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes del inicio de la diabetes. Alternativamente, el compuesto se administra después del inicio de la enfermedad.

15 También se describe en este documento un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la obesidad en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

20 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o por aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes de que el sujeto sea obeso. Alternativamente, el compuesto se administra después de que el sujeto es obeso.

25 También se describe en este documento una aplicación para uso en un procedimiento de protección contra o de tratamiento del accidente cerebrovascular en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

30 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes de que ocurra un accidente cerebrovascular. Alternativamente, el compuesto se administra después de que ha ocurrido un accidente cerebrovascular.

35 También se describe en este documento un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la aterosclerosis en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

40 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable.

45 También se describe en este documento un procedimiento de regulación de la actividad del sistema inmune en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

50 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica,

intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o por aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 También se describe en este documento un procedimiento de protección contra o de tratamiento de la hepatitis B en un sujeto que comprende administrar una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src. Por ejemplo, la proteína quinasa de la familia Src es la tirosina quinasa pp60^{c-src}.

10 La administración del compuesto se puede llevar a cabo por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, mediante instilación intracavitaria o intravesical, por vía tópica, intraarterial, intralesional, mediante bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. El compuesto se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable. El compuesto se puede administrar antes de que el sujeto haya contraído hepatitis B. Alternativamente, el compuesto se administra después de que el sujeto ha contraído hepatitis B.

15 También se describe en este documento un procedimiento para prevenir o tratar un trastorno de proliferación celular que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que incluye un compuesto 1 sustancialmente puro, o una sal, solvato, hidrato, del mismo. El compuesto puede inhibir uno o más componentes de una cascada de señalización de proteína quinasa. El compuesto puede ser un inhibidor alostérico. El compuesto puede ser un inhibidor de sustrato peptídico. En un ejemplo, el compuesto no inhibe la unión de ATP a una proteína quinasa. El compuesto puede inhibir una proteína quinasa de la familia Src, por ejemplo, tirosina quinasa pp60^{c-src}.

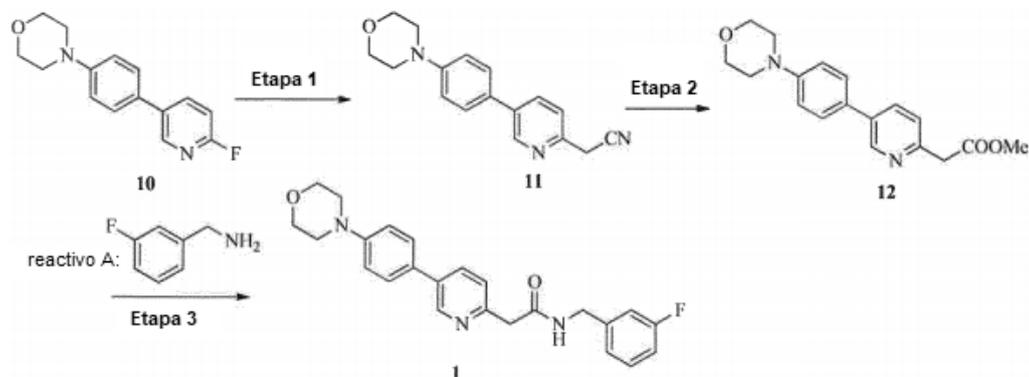
20 La presente invención proporciona composiciones y formulaciones que contienen impurezas limitadas. Los compuestos y formulaciones de la presente invención tienen una pureza superior a aproximadamente 98.0% determinado mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC. En una realización, los compuestos y formulaciones de la presente invención tienen una pureza que varía desde aproximadamente 99.0% a aproximadamente 100% (o cualquier valor dentro de dicho intervalo). Por ejemplo, tales compuestos, composiciones o formulaciones pueden tener una pureza de 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99.0%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, o 99.9%.

25 Con el fin de provocar el máximo efecto farmacodinámico y terapéutico de las composiciones y formulaciones de la presente invención, es beneficioso limitar los niveles de impurezas tales como cloruro de etilo y paladio. Estas impurezas pueden provocar toxicidad indeseable.

30 En realizaciones preferidas, las composiciones y formulaciones de la invención contienen menos del 2% de impurezas.

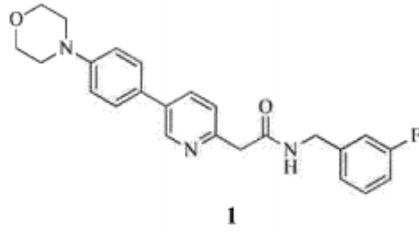
Síntesis del compuesto 1

El compuesto 1 se puede preparar según el siguiente esquema:

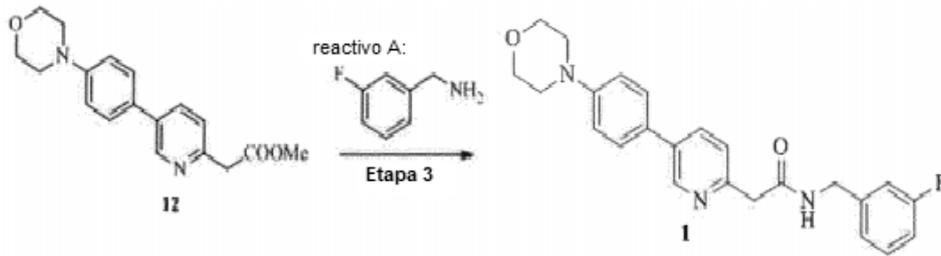


35 En resumen, en la etapa 1, el compuesto 10 se convierte en el compuesto 11 en presencia de una base y acetonitrilo. En la etapa 2, el compuesto 11 se convierte en el compuesto 12 en presencia de un compuesto de organosilicio y un solvente prótico polar. En la etapa 3, el compuesto 12 se hace reaccionar con el reactivo A en presencia de un compuesto de éter para producir el compuesto 1.

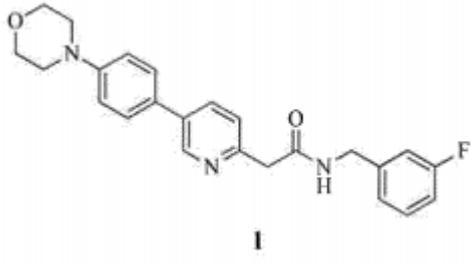
40 En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1:



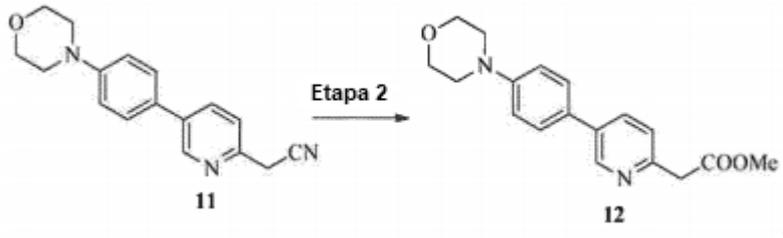
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende convertir el compuesto 12 en el compuesto 1:



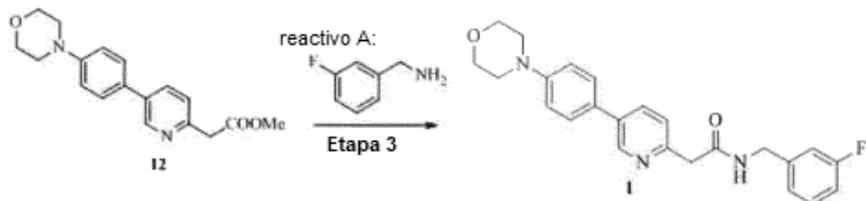
5 En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1:



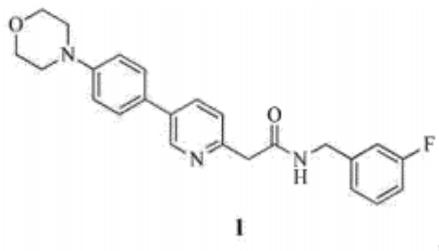
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de la etapa 2 convirtiendo el compuesto 11 en el compuesto 12:



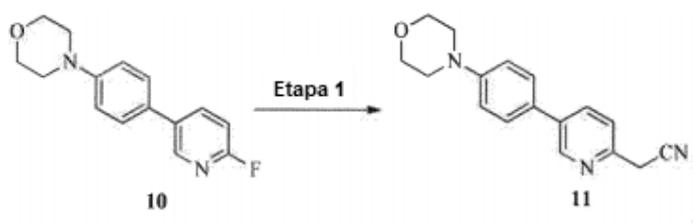
10 y la etapa 3 convierte el compuesto 12 en el compuesto 1:



En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1:

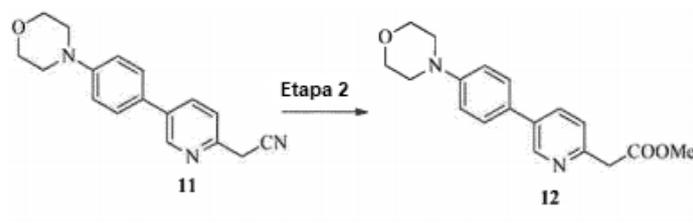


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de la etapa 1, que convierte el compuesto 10 en el compuesto 11:



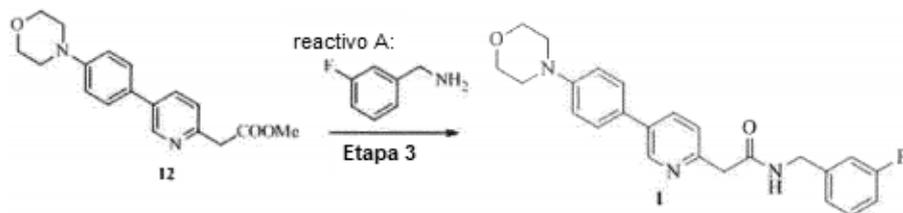
5

la etapa 2 que convierte el compuesto 11 en el compuesto 12:



y

la etapa 3 que convierte el compuesto 12 en el compuesto 1:



10

Etapa 1

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1, en el que en la etapa 1, el compuesto 10 se hace reaccionar con una base y acetonitrilo en un solvente aprótico polar para formar el compuesto 11. En una realización, el solvente aprótico polar se selecciona entre tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona y dimetilsulfóxido. En otra realización, el solvente aprótico polar es tetrahidrofurano. En una realización, en la que la base es bis(trimetilsilil)amida de potasio. En una realización, la reacción en la etapa 1 se lleva a cabo a una temperatura inferior a aproximadamente 10°C. En otra realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura inferior a aproximadamente 5 °C.

En una realización, la etapa 1 se puede preparar a gran escala (por ejemplo, aproximadamente 1.7 kg de compuesto 11). En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1, en el que, en la etapa 1, el THF anhidro se enfría a aproximadamente -5 °C. KHMDS (aproximadamente 5 equiv) se

adiciona en porciones manteniendo la temperatura del lote a aproximadamente ≤ 10 °C, durante una hora. La mezcla se agita durante aproximadamente una hora a aproximadamente -5 °C. El compuesto 10 (aproximadamente 1 equiv), el THF anhidro (aproximadamente 7 vol) y el acetonitrilo anhidro (aproximadamente 4 equiv) se mezclan. La mezcla resultante se enfría a aproximadamente -5 °C. La mezcla de KHMDs/THF se adiciona a la mezcla que contiene el compuesto 10. La mezcla resultante se agita a aproximadamente -5 °C, durante aproximadamente una hora y media hora. La mezcla de reacción se trata adicionando solución de HCl 6 N para ajustar el pH a 0.44. La fase orgánica se extrae con HCl 2N. Las fases acuosas combinadas se lavan con i-PrOAc y se adiciona DCM. El pH de la mezcla se ajusta a 8.53 usando una solución de NaOH 2 N. Las fases están separadas. La fase acuosa se extrae adicionalmente con DCM. La fase orgánica combinada se lava con agua purificada, y luego se concentra a presión reducida. Los sólidos se recogen por filtración y se secan en un horno de vacío a aproximadamente 40 °C hasta un peso constante.

Etapa 2

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1, en el que en la etapa 2, el compuesto 11 se hace reaccionar con cloruro de trimetilsililo en un solvente prótico polar para formar el compuesto 12. En una realización, el solvente prótico polar se selecciona de metanol, etanol e isopropanol. En otra realización, el solvente es metanol. En una realización, la reacción en la etapa 2 se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. En otra realización, la temperatura es desde aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C. En otra realización, la temperatura es aproximadamente 50 °C.

En una realización, la etapa 2 se puede preparar a gran escala (por ejemplo, aproximadamente 1.8 kg de compuesto 12). En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1, en el que en la etapa 2, el compuesto 11 (aproximadamente 1 equiv) y el MeOH anhidro (aproximadamente 8 vol) se cargan en un reactor. Se adiciona TMSCl (aproximadamente 12 equiv). Después de la adición, la temperatura de reacción se ajusta a aproximadamente 50 °C y la mezcla se agita durante aproximadamente 22 horas. Para el tratamiento, la reacción se ajusta a aproximadamente < 10 °C. DCM se carga a la mezcla. La solución de NaOH (por ejemplo, 1 N) se usa para ajustar el pH de la mezcla a 8.6. Celite se carga a la mezcla y la mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celite (aproximadamente 1 equivalente de peso). Las fases del filtrado están separadas. La capa orgánica combinada se lava con, por ejemplo, solución acuosa de NaHCO₃ al 4% (p/p) (aproximadamente 5 vol). La capa orgánica se concentra a presión reducida para obtener una lechada de color marrón espesa. Se adiciona i-PrOAc y la mezcla se concentra. Luego se adiciona n-Heptano a la mezcla. Los sólidos resultantes se recogen por filtración y se secan en un horno de vacío hasta un peso constante.

Etapa 3

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1, en el que en la etapa 3, el compuesto 12 se hace reaccionar con el reactivo A en un solvente de éter para formar el compuesto 1. En una realización, el solvente de éter se selecciona de anisol y éter dietílico. En una realización, el solvente es anisol. En una realización, la reacción en la etapa 3 se lleva a una temperatura desde aproximadamente 120 °C a aproximadamente 160 °C. En una realización, la temperatura es desde aproximadamente 130 °C a aproximadamente 150 °C. En una realización, la temperatura es desde aproximadamente 135 °C a aproximadamente 145 °C. En una realización, la temperatura es aproximadamente 140 °C.

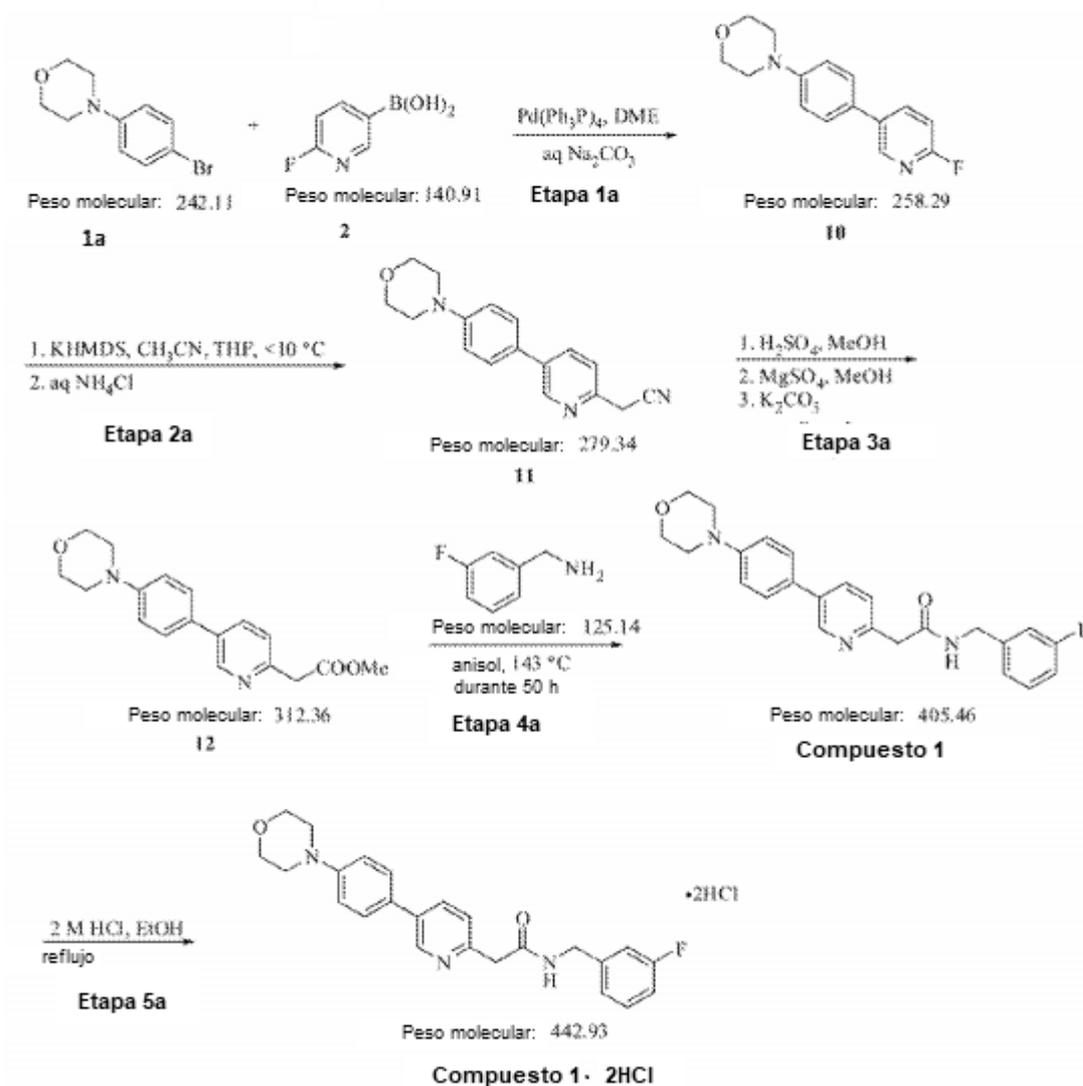
En una realización, la etapa 5 se puede preparar a gran escala (por ejemplo, aproximadamente 2.1 kg del compuesto 1). En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1, en el que en la etapa 3, el compuesto 12 (aproximadamente 1 equiv) y el anisol (aproximadamente 5 vol) se cargan en un reactor. Se adiciona 3-fluorobencilamina (aproximadamente 3.0 equivalentes). La mezcla resultante se calienta a aproximadamente 140 °C y se agita a esa temperatura durante aproximadamente 60 horas. Para el tratamiento, la temperatura de reacción se ajusta a aproximadamente 100 °C más. Se carga tolueno (aproximadamente 6 vol). La temperatura de reacción se ajusta a aproximadamente 60 °C, se adiciona n-Heptano (aproximadamente 2 vol). La temperatura de reacción se ajusta a aproximadamente 20 °C. Los sólidos resultantes se recogen por filtración y se secan en un horno de vacío a aproximadamente 40 °C con un peso constante.

Preparación del compuesto 1-BSA

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una sal de bencenosulfonato del compuesto 1 que comprende hacer reaccionar el compuesto 1 con ácido bencenosulfónico en presencia de un solvente aprótico polar y un solvente de éter. En otra realización, el solvente aprótico polar se selecciona de acetonitrilo, acetato de etilo y tetrahidrofurano. En una realización, el solvente aprótico polar es acetonitrilo. En una realización, el solvente de éter se selecciona de anisol y éter dietílico. En una realización, el solvente de éter es anisol.

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto 1 y su sal de diclorhidrato de acuerdo con el siguiente esquema. En otra realización, el procedimiento se usa para preparar el compuesto 1 a pequeña escala.

Esquema IA



En resumen, los compuestos 1a y 1 se acoplan para dar el compuesto 10. El compuesto 10 se convierte en el compuesto 11 en presencia de una base y acetonitrilo. El compuesto 11 se convierte en el compuesto 12 en presencia de un ácido, luego una base en un solvente prótico polar. El compuesto 12 se hace reaccionar con 3-fluorobencilamina en presencia de un compuesto de éter para producir el compuesto 1. La reacción del compuesto 1 con ácido clorhídrico produce el compuesto 1·2HCl.

Definiciones

Por conveniencia, se recopilan en este documento ciertos términos usados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

- 10 Las proteínas quinasas son una clase grande de enzimas que catalizan la transferencia del fosfato-y del ATP al grupo hidroxilo en la cadena lateral de Ser/Thr o Tyr en proteínas y péptidos y están íntimamente implicadas en el control de diversas funciones celulares importantes, tal vez más notablemente: transducción de señal, diferenciación y proliferación. Se estima que hay aproximadamente 2,000 proteínas quinasas distintas en el cuerpo humano, y aunque cada una de estas fosforila substratos de proteínas/péptidos particulares, todas se unen al mismo segundo
- 15 sustrato ATP en un bolsillo altamente conservado. Aproximadamente el 50% de los productos de oncogenes

conocidos son proteínas tirosina quinasas (PTK), y se ha demostrado que su actividad de quinasas conduce a la transformación celular.

5 Las PTK se pueden clasificar en dos categorías, las PTK receptoras de membrana (por ejemplo, PTK de receptor de factor de crecimiento) y las PTK no receptoras (por ejemplo, la familia Src de productos de protooncogén y quinasas de adhesión focal (FAK)). La hiperactivación de Src ha sido reportada en un número de cánceres humanos, incluidos los de colon, mama, pulmón, vejiga y piel, así como en cáncer gástrico, leucemia de células pilosas y neuroblastoma.

10 "Inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de proteína quinasa" significa que uno o más componentes de la cascada de señalización de quinasas se efectúan de manera que el funcionamiento de la célula cambia. Los componentes de una cascada de señalización de proteína quinasa incluyen cualquier proteína implicada directa o indirectamente en la vía de señalización de quinasas que incluye segundos mensajeros y dianas corriente arriba y corriente abajo. Los componentes de la cascada de señalización de quinasas son responsables de la manifestación de una enfermedad o trastorno seleccionado entre trastornos hiperproliferativos, cánceres, precánceres, osteoporosis, trastornos cardiovasculares, disfunción del sistema inmune, diabetes tipo II, obesidad, pérdida auditiva y rechazo de trasplantes.

15 "Que trata" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular o eliminar, que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno, etc. "Que trata" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye: inhibir el estado de enfermedad, esto es, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos; o aliviando el estado de la enfermedad, esto es, causando una regresión temporal o permanente del estado de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Prevenir" el estado de enfermedad incluye causar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero que aún no experimente ni muestre síntomas del estado de la enfermedad.

"Estado de enfermedad" significa cualquier enfermedad, trastorno, afección, síntoma o indicación.

25 Como se usa en este documento, el término "trastorno proliferativo celular" se refiere a afecciones en las que el crecimiento no regulado y/o anormal de las células puede conducir al desarrollo de una enfermedad o afección no deseada, que puede ser cancerosa o no cancerosa, por ejemplo, una condición psoriásica. Como se usa en este documento, los términos "afección psoriásica" o "psoriasis" se refiere a trastornos que implican hiperproliferación de queratinocitos, infiltración de células inflamatorias y alteración de citoquinas.

30 En una realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer. Como se usa en este documento, el término "cáncer" incluye tumores sólidos, tales como cáncer de pulmón, mama, colon, ovario, cerebro, hígado, páncreas, próstata, melanoma maligno, cánceres de piel no melanoma, así como tumores hematológicos y/o tumores malignos, tales como leucemia y linfomas infantiles, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas de origen linfocítico y cutáneo, leucemia aguda y crónica, tales como leucemia linfoblástica aguda, mielocítica aguda o mielocítica crónica, neoplasia de células plasmáticas, neoplasia linfóide y cánceres asociados con el SIDA.

Además de las afecciones psoriáticas, los tipos de enfermedades proliferativas que se pueden tratar usando las composiciones de la presente invención son quistes epidérmicos y dermoides, lipomas, adenomas, hemangiomas capilares y cutáneos, linfangiomas, lesiones nevi, teratomas, nefromas, miofibromatosis, tumores osteoplásticos y otras masas displásicas y similares. Las enfermedades proliferativas pueden incluir displasias y trastornos similares.

40 Una "cantidad eficaz" de un compuesto de la invención descrita es la cantidad que, cuando se administra a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno, da como resultado la regresión de la enfermedad o trastorno en el sujeto. De este modo, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención descrita es la cantidad que, cuando se administra a un sujeto que tiene un trastorno de proliferación celular, da como resultado la regresión del crecimiento celular en el sujeto. La cantidad del compuesto descrito que se administrará a un sujeto dependerá del trastorno particular, el modo de administración, los compuestos administrados conjuntamente, si los hay, y las características del sujeto, tales como salud general, otras enfermedades, edad, sexo, genotipo, peso corporal y tolerancia a las drogas. El experto podrá determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores.

45 Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, o una combinación de compuestos, de la presente invención, eficaz cuando se administra solo o en combinación como un agente antiproliferativo. Por ejemplo, una cantidad eficaz se refiere a una cantidad del compuesto presente en una formulación o en un dispositivo médico administrado a un paciente o sujeto receptor suficiente para provocar la actividad biológica, por ejemplo, actividad antiproliferativa, tal como, por ejemplo, actividad anticancerígena o actividad antineoplásica. La combinación de compuestos opcionalmente es una combinación sinérgica. Sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente único. En general, un efecto sinérgico se demuestra más

claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de una menor citotoxicidad o un mayor efecto antiproliferativo, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

5 "Una cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

10 Se puede formular una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos con un portador farmacéuticamente aceptable para la administración a un humano o un animal. De acuerdo con lo anterior, los compuestos o las formulaciones se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, parenteral o tópica, para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto. En realizaciones alternativas, los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención se pueden usar para recubrir o impregnar un dispositivo médico, por ejemplo, un stent.

15 El término "cantidad profilácticamente eficaz" significa una cantidad eficaz de un compuesto o compuestos de la presente invención que se administra para prevenir o reducir el riesgo de proliferación celular no deseada.

20 El "efecto farmacológico" como se usa en este documento abarca los efectos producidos en el sujeto que logran el propósito pretendido de una terapia. En una realización, un efecto farmacológico significa que las indicaciones primarias del sujeto que se está tratando se previenen, alivian o reducen. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería aquel que da como resultado la prevención, el alivio o la reducción de las indicaciones primarias en un sujeto tratado. En otra realización, un efecto farmacológico significa que los trastornos o síntomas de las indicaciones primarias del sujeto que se está tratando se previenen, alivian o reducen. Por ejemplo, un efecto farmacológico sería aquel que resulta en la prevención o reducción de indicaciones primarias en un sujeto tratado.

25 Los compuestos de la presente invención que contienen nitrógenos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico (m-CPBA) y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. De este modo, todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados se consideran, cuando están permitidos por valencia y estructura, para incluir tanto el compuesto como se muestra y su derivado de N-óxido (que se puede designar como $N \rightarrow O N^+ -O^-$). Además, en otros casos, los nitrógenos en los compuestos de la presente invención se pueden convertir en el compuestos N-hidroxi o N-alcoxi. Por ejemplo, los compuestos N-hidroxi se pueden preparar por oxidación de la amina original mediante un agente oxidante tal como m-CPBA. Todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados también se consideran, cuando están permitidos por valencia y estructura, para cubrir tanto el compuesto como se muestra y sus derivados N-hidroxi (esto es, N-OH) y N-alcoxi (esto es, N-OR, en el que R es un alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , alquino C_{1-6} , carbociclo C_{3-14} o heterociclo de 3-14 miembros sustituido o no sustituido).

35 "Contraion" se usa para representar una especie pequeña, cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

40 Un "grupo aniónico", como se usa en este documento, se refiere a un grupo que está cargado negativamente a pH fisiológico. Los grupos aniónicos incluyen carboxilato, sulfato, sulfonato, sulfinato, sulfamato, tetrazolilo, fosfato, fosfonato, fosfinato o fosforotioato o equivalentes funcionales de los mismos. Los "equivalentes funcionales" de grupos aniónicos pretenden incluir bioisómeros, por ejemplo, bioisómeros de un grupo carboxilato. Los bioisómeros abarcan tanto equivalentes bioisoméricos clásicos como equivalentes bioisoméricos no clásicos. Los bioisómeros clásicos y no clásicos son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, ppm.19-23). En una realización, un grupo aniónico es un carboxilato.

45 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

50 Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces $C = N$ y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas. Se pretende que todas las formas isoméricas quirales, diastereoméricas, racémicas y geométricas de una estructura, a menos que esté específicamente indicada la estereoquímica o la

forma isomérica. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se consideran parte de la presente invención.

5 En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural del compuesto representa un cierto isómero por conveniencia en algunos casos, pero la presente invención incluye todos los isómeros tales como isómero geométrico, isómero óptico basado en un carbono asimétrico, estereoisómero, tautómero y similares. que se producen estructuralmente y una mezcla de isómeros y no se limita a la descripción de la fórmula por conveniencia, y puede ser cualquiera de isómero o una mezcla. Por lo tanto, un átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la molécula y un compuesto ópticamente activo y un compuesto racémico pueden estar presentes en el presente compuesto, pero la presente invención no se limita a ellos e incluye uno. Además, un polimorfismo cristalino puede estar presente pero no es limitante, pero cualquier forma cristalina puede ser una mezcla única o una forma cristalina, o un anhídrido o hidrato. Además, el denominado metabolito que se produce por degradación del presente compuesto in vivo se incluye en el alcance de la presente invención.

15 "Isomería" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que 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 entre sí se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o a veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

20 "Isómero quiral" significa un compuesto con al menos un centro quiral. Tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y puede existir ya sea como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina una "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene pares 2^{n-1} enantioméricos, donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como ya sea un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada una "mezcla diastereomérica". Cuando hay presente un centro quiral, un estereoisómero se puede caracterizar por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con the *Sequence Rule* of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J., Chem. Educ. 1964, 41, 116).

"Isómeros geométricos" significa los diastereómeros que deben su existencia a la rotación impedida alrededor de dobles enlaces. Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo lado u opuesto del doble enlace en la molécula según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

35 Además, las estructuras y otros compuestos discutidos en esta solicitud incluyen todos los isómeros atropícos de los mismos. Los "isómeros atropícos" son un tipo de estereoisómeros en el que los átomos de dos isómeros están dispuestos de forma diferente en el espacio. Los isómeros atropícos deben su existencia a una rotación restringida causada por el obstáculo de la rotación de grupos grandes alrededor de un enlace central. Tales isómeros atropícos suelen existir como una mezcla, sin embargo, como resultado de los avances recientes en las técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atropícos en casos seleccionados.

45 Los términos "polimorfos de cristal" o "polimorfos" o "formas de cristal" significan estructuras cristalinas en las que un compuesto (o sal o solvato del mismo) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento de cristales, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas de cristal suelen tener diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, dureza de densidad, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El solvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden provocar que una forma cristalina domine. Los polimorfos de cristal de los compuestos se pueden preparar por cristalización en diferentes condiciones.

50 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos pueden existir en forma hidratada o no hidratada (anhídrica) o como solvatos con otras moléculas de solvente. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

55 "Solvatos" significa formas de adición de solvente que contienen cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, pudiendo formar tal combinación uno o más hidratos.

"Tautómeros" se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren marcadamente en la disposición de los átomos, pero que existen en un equilibrio fácil y rápido. Se debe entender que los compuestos de la invención se pueden representar como tautómeros diferentes. También se debe entender que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas están destinadas a estar dentro del alcance de la invención, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma de tautómero.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en una forma tautomérica. También se pretende que los tautómeros estén abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos, sales y profármacos de la presente invención pueden existir en varias formas tautoméricas, que incluyen la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina y los isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, generalmente predomina un tautómero. Aunque se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos

Un tautómero es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta reacción da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado de un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. En soluciones donde es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluida la temperatura, el solvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles mediante tautomerizaciones se llama tautomería.

De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, dos se observan comúnmente. En tautomerismo ceto-enol ocurre un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. Tautomerismo de cadena de anillo, es exhibido por la glucosa. Surge como resultado del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de la cadena de azúcar que reacciona con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para darle una forma cíclica (en forma de anillo).

Las tautomerizaciones son catalizadas por: Base: 1. desprotonación; 2. formación de un anión deslocalizado (por ejemplo, un enolato); 3. protonación en una posición diferente del anión; Ácido: 1. protonación; 2. formación de un catión deslocalizado; 3. Desprotonación en una posición diferente adyacente al catión.

Los pares tautoméricos comunes son: tautomería de cetona - enol, amida - nitrilo, lactama - lactima, amida - ácido imídico en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en las nucleobases guanina, timina y citosina), amina - enamina y enamina - enamina.

Se debe entender de acuerdo con lo anterior que los isómeros que surgen de átomos de carbono asimétricos (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Tales isómeros se pueden obtener en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada. Además, las estructuras y otros compuestos y unidades estructurales discutidas en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los alquenos pueden incluir la geometría E- o Z-, cuando corresponda. Los compuestos de esta invención pueden existir en forma estereoisomérica, por lo tanto, se pueden producir como estereoisómeros individuales o como mezclas.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos descritos en una forma apropiada para la administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosificación unitaria. Puede ser ventajoso formular composiciones en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en este documento se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosificaciones unitarias para el sujeto que se va a tratar; cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de reactivo activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La memoria descriptiva para las formas de unidades de dosificación de la invención está dictada y depende directamente de las características únicas del reactivo activo y del efecto terapéutico particular que se desea alcanzar, y las limitaciones inherentes en la técnica de composición de dicho agente activo para el tratamiento de individuos.

La forma de dosificación unitaria es de una variedad de formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa de IV, un comprimido, una sola bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto descrito o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y se varía según el tratamiento particular implicado. Un experto en el arte apreciará que a veces es necesario hacer variaciones de rutina a la dosificación dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contempla una variedad de rutas, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos,

pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, solución reguladora o propulsor que se requiera.

5 El término "dosis instantánea" se refiere a formulaciones compuestas que son formas de dosificación de dispersión rápida.

El término "liberación inmediata" se define como una liberación del compuesto de una forma de dosificación en un período de tiempo relativamente breve, generalmente de hasta aproximadamente 60 minutos. El término "liberación modificada" se define para incluir liberación retardada, liberación prolongada y liberación pulsada. El término "liberación pulsada" se define como una serie de liberaciones de fármaco a partir de una forma de dosificación. El término "liberación sostenida" o "liberación prolongada" se define como la liberación continua de un compuesto a partir de una forma de dosificación durante un período prolongado.

15 Un "sujeto" incluye mamíferos, por ejemplo, humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, aves y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, aves de corral y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, pájaros y similares). En una realización, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en este documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance de un juicio médico sólido, son apropiados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable.

20 "Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y no es ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

25 Los compuestos de la invención son capaces de formar sales adicionales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la invención reivindicada.

"Sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original.

30 Como se usa en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto precursor se modifica haciendo sales ácidas o básicas de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos.

35 Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcinico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicíclico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico y los ácidos de amina que se produce comúnmente, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

45 Otros ejemplos incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3- (4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butylacético, ácido mucónico y similares. La invención también abarca sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

50 Se debe entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas de cristal (polimorfos) como se define en este documento, de la misma sal.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; se pueden usar medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetoneitrilo. Las listas de sales apropiadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990). Por ejemplo, las sales pueden incluir, pero no se limitan a, las sales de clorhidrato y acetato de los compuestos que contienen amina alifática que contienen hidroxilamina y que contienen imina de la presente invención.

"Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se une a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o evita esa reactividad. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Green and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2nd ed. 1991); Harrison and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996); y Kocienski, Protecting Groups, (Verlag, 3rd ed. 2003).

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en el arte a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, la presente memoria descriptiva controlará.

Todos los porcentajes y proporciones usados en este documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso.

La "terapia de combinación" (o "coterapia") incluye la administración de un compuesto de la invención y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, la acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo por lo general durante un período de tiempo definido (habitualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" puede, aunque en general no se pretende, que abarque la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que de forma incidental y arbitraria dan como resultado las combinaciones de la presente invención.

La "terapia de combinación" pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, esto es, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea. Se puede lograr una administración sustancialmente simultánea, por ejemplo, administrando al sujeto una única cápsula que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas únicas para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se puede efectuar por cualquier vía apropiada que incluye, pero no se limita a, rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares y absorción directa a través de tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma vía o por diferentes rutas. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se puede administrar por inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

La "terapia de combinación" también abarca la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento de radiación). Cuando la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se puede realizar en cualquier momento apropiado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso aún se logra cuando el tratamiento no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, tal vez por días o incluso semanas.

A lo largo de la descripción, cuando las composiciones se describen como que tienen, que incluyen, o que comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes enumerados. De forma similar, cuando los procedimientos se describen como que tienen, que incluyen o que comprenden etapas de procedimiento específicos, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas. Además, se debe entender que el

orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones son inmateriales siempre que la invención permanezca operativa. Además, dos o más etapas o acciones se pueden llevar a cabo simultáneamente.

5 Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inhalación, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización, el compuesto se administra por vía oral. Un experto en el arte reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

10 El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición a ser tratada; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

15 Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la invención se pueden encontrar en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en este documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en este documento.

20 En una realización, el compuesto se prepara para administración oral, en la que los compuestos descritos o sales de los mismos se combinan con un portador o diluyente sólido o líquido apropiado para formar cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares.

25 Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares contienen desde aproximadamente 1 a aproximadamente 99 por ciento en peso del ingrediente activo y un aglutinante tal como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y/o un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa, sacarina, xilitol y similares. Cuando una forma de unidad de dosificación es una cápsula, a menudo contiene, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

30 En algunas realizaciones, diversos otros materiales están presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los comprimidos están recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. En algunas realizaciones, un jarabe o elixir contiene, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y un aromatizante tal como sabor a cereza o de color naranja, y similares.

35 Para algunas realizaciones relacionadas con la administración parental, los compuestos descritos, o sales, solvatos, tautómeros o polimorfos de los mismos, se pueden combinar con medios acuosos u orgánicos estériles para formar soluciones o suspensiones inyectables. En una realización, las composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan según procedimientos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1 a 75%, en otra realización, las composiciones contienen aproximadamente 1 a 50% del ingrediente activo.

45 Por ejemplo, las soluciones inyectables se producen usando solventes tales como aceite de sésamo o de cacahuete o propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos solubles en agua. En algunas realizaciones, las dispersiones se preparan en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los términos "administración parenteral" y "administrados por vía parenteral" como se usan en este documento significa modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal e infusión

55 Para la administración rectal, las composiciones farmacéuticas apropiadas son, por ejemplo, preparaciones tópicas, supositorios o enemas. Los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se

preparan según procedimientos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1 a 75%, en otra realización, las composiciones contienen aproximadamente 1 a 50% del ingrediente activo.

5 En algunas realizaciones, los compuestos se formulan para administrar el agente activo mediante administración pulmonar, por ejemplo, administración de una formulación de aerosol que contiene el agente activo de, por ejemplo, un pulverizador de bomba manual, nebulizador o inhalador presurizado de dosis medida. En algunas realizaciones, las formulaciones apropiadas de este tipo también incluyen otros agentes, tales como agentes antiestáticos, para mantener los compuestos descritos como aerosoles eficaces.

10 Un dispositivo de administración de fármacos para administrar aerosoles comprende un bote de aerosol apropiado con una válvula dosificadora que contiene una formulación de aerosol farmacéutica como se describe y un alojamiento de actuador adaptado para contener el bote y permitir el suministro de fármaco. El bote en el dispositivo de suministro de fármaco tiene un espacio de cabeza que representa más desde aproximadamente el 15% del volumen total del bote. A menudo, el polímero destinado a la administración pulmonar se disuelve, suspende o emulsiona en una mezcla de un solvente, surfactante y propelente. La mezcla se mantiene bajo presión en un bote
15 que se ha sellado con una válvula dosificadora.

Para la administración nasal, se puede usar un portador sólido o líquido. El portador sólido incluye un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula en el intervalo de, por ejemplo, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros y tal formulación se administra por inhalación rápida a través de los conductos nasales. En algunas realizaciones en las que se usa el portador líquido, la formulación se administra como un aerosol nasal o gotas e incluye soluciones oleosas o acuosas de los ingredientes activos.
20

Los reactivos activos se pueden preparar con portadores que protegerán contra la eliminación rápida del cuerpo. Por ejemplo, se puede usar una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tal como etileno acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los procedimientos de preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en el arte. Los materiales también se pueden obtener comercialmente de Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc. Liposomal suspensions (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también se pueden usar como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos para los expertos en el arte, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,522,811.
25
30

Las composiciones y formulaciones de la presente invención también pueden comprender uno o más desecantes. Los desecantes apropiados que se pueden usar en la presente invención son los que son farmacéuticamente seguros e incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de gel de sílice, aluminosilicato de sodio, potasio o calcio cristalino, sílice coloidal, sulfato de calcio anhidro y similares. El desecante puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 1.0% a 20.0%, o desde aproximadamente 2% a 15% en peso/peso (o cualquier valor dentro de dicho intervalo).
35

También se contemplan formulaciones que son formas de dosificación de dispersión rápida, también conocidas como formas de "dosis instantánea". En particular, algunas realizaciones de la presente invención se formulan como composiciones que liberan sus ingredientes activos en un corto período de tiempo, por ejemplo, por lo general menor de aproximadamente cinco minutos, en otra realización, menor de aproximadamente noventa segundos, en otra realización, menor de aproximadamente treinta segundos y en otra realización, en menos de aproximadamente diez o quince segundos. Tales formulaciones son apropiadas para la administración a un sujeto a través de una variedad de rutas, por ejemplo, mediante inserción en una cavidad corporal o aplicación a una superficie corporal húmeda o herida abierta.
40

Por lo general, una "dosificación instantánea" es una forma de dosificación sólida que se administra por vía oral, que se dispersa rápidamente en la boca y, por consiguiente, no requiere un gran esfuerzo al tragar y permite que el compuesto sea rápidamente ingerido o absorbido a través de las membranas de la mucosa oral. En algunas realizaciones, las formas de dosificación de dispersión rápida apropiadas también se usan en otras aplicaciones, que incluyen el tratamiento de heridas y otras lesiones corporales y estados enfermos en los que no es posible la liberación del medicamento por humedad suministrada externamente.
45
50

Las formas de "dosis instantánea" son conocidas en la técnica; véase, por ejemplo, formas de dosificación efervescentes y recubrimientos de liberación rápida de micropartículas insolubles en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,578,322 y 5,607,697; espumas y líquidos liofilizados en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,642,903 y 5,631,023; fundición en fusión de formas de dosificación en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,855,326, 5,380,473 y 5,518,730; fabricación sólida, de forma libre en la Patente los Estados Unidos No. 6,471,992; matriz portadora basada en sacárido y un aglutinante líquido en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,587,172, 5,616,344, 6,277,406, y 5,622,719; y otras formas conocidas en la técnica.
55

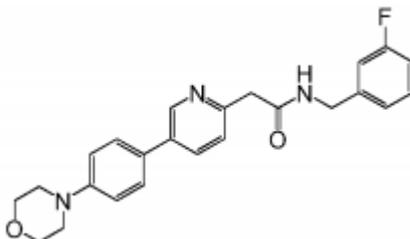
Los compuestos de la invención también se formulan como formulaciones de "liberación pulsada", en las que el compuesto se libera de las composiciones farmacéuticas en una serie de liberaciones (esto es, pulsos). Los compuestos también se formulan como formulaciones de "liberación sostenida" en las que el compuesto se libera continuamente de la composición farmacéutica durante un periodo prolongado.

- 5 También se contemplan formulaciones, por ejemplo, formulaciones líquidas, que incluyen agentes encapsulantes o solvantes cíclicos o acíclicos, por ejemplo, ciclodextrinas, poliéteres o polisacáridos (por ejemplo, metilcelulosa), o en otra realización, derivados de β -ciclodextrina polianiónicos con un grupo sal de sulfonato de sodio separado de la cavidad lipófila por un grupo espaciador de éter alquílico o polisacáridos. En una realización, el agente es metilcelulosa. En otra realización, el agente es un derivado de β -ciclodextrina polianiónico con una sal de sulfonato de sodio separada de la cavidad lipofílica por un grupo espaciador de éter de butilo, por ejemplo, CAPTISOL® (CyDex, Overland, KS). Un experto en el arte puede evaluar proporciones apropiadas de formulación de agente/compuesto descrito preparando una solución del agente en agua, por ejemplo, una solución al 40% en peso; preparando diluciones en serie, por ejemplo, para hacer soluciones de 20%, 10, 5%, 2.5%, 0% (control) y similares; adicionar un exceso (comparado con la cantidad que puede ser solubilizada por el agente) del compuesto descrito; mezclar en condiciones apropiadas, por ejemplo, calentamiento, agitación, sonicación y similares; centrifugación o filtración de las mezclas resultantes para obtener soluciones transparentes; y analizar las soluciones para la concentración del compuesto descrito.

- 20 La mención de publicaciones y documentos de patente no pretende ser una admisión de que ninguno es estado de la técnica pertinente, ni constituye ninguna admisión en cuanto al contenido o la fecha de la misma. Habiéndose descrito ahora la invención por medio de una descripción escrita, los expertos en el arte reconocerán que la invención se puede poner en práctica en una variedad de realizaciones y que la descripción anterior y los ejemplos a continuación son con fines de ejemplo y no limitativos de las reivindicaciones que siguen.

Ejemplos

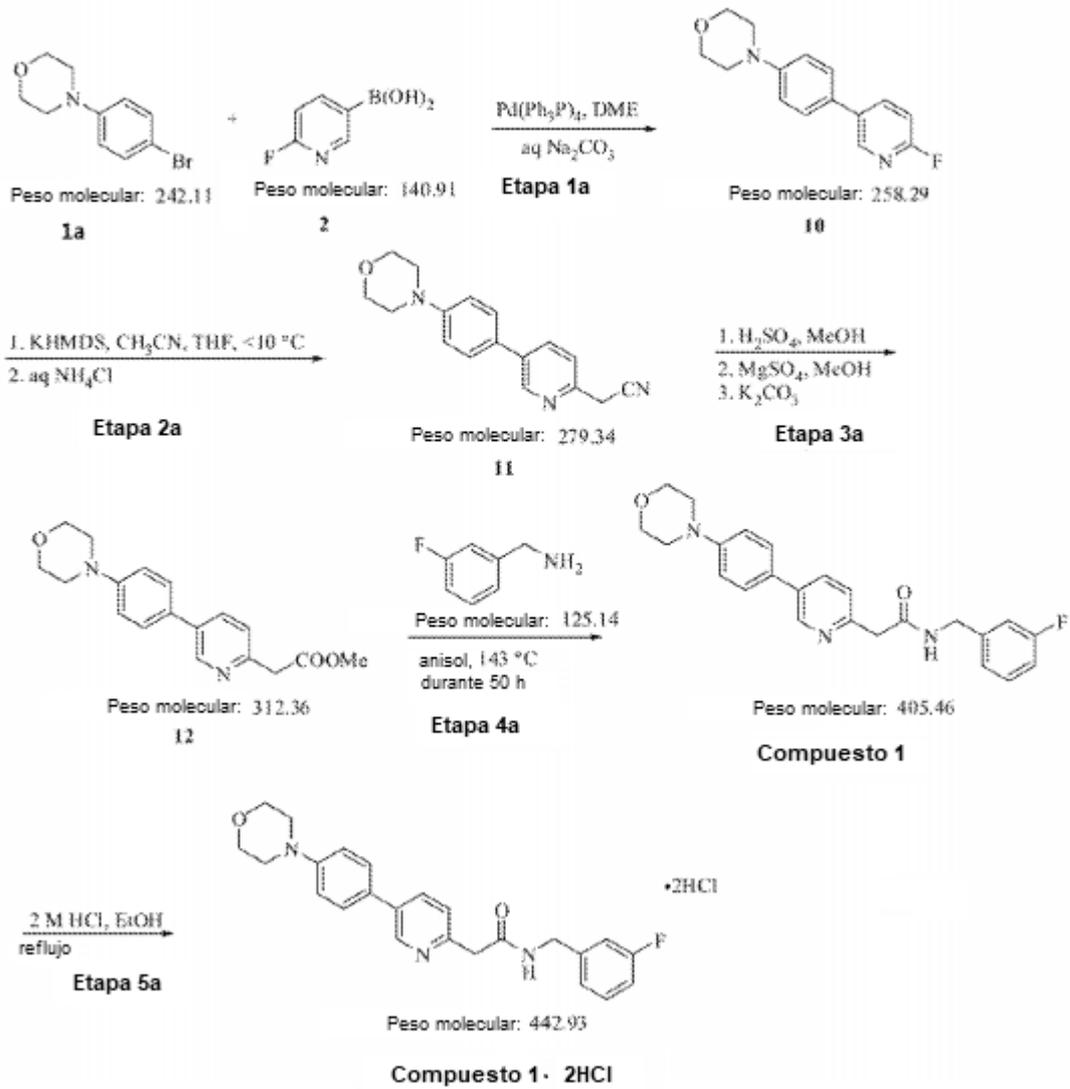
Ejemplo 1: Síntesis a pequeña escala del compuesto 1 y su sal de BSA.



25

La síntesis del compuesto 1 y su sal de BSA se representa en el esquema a continuación.

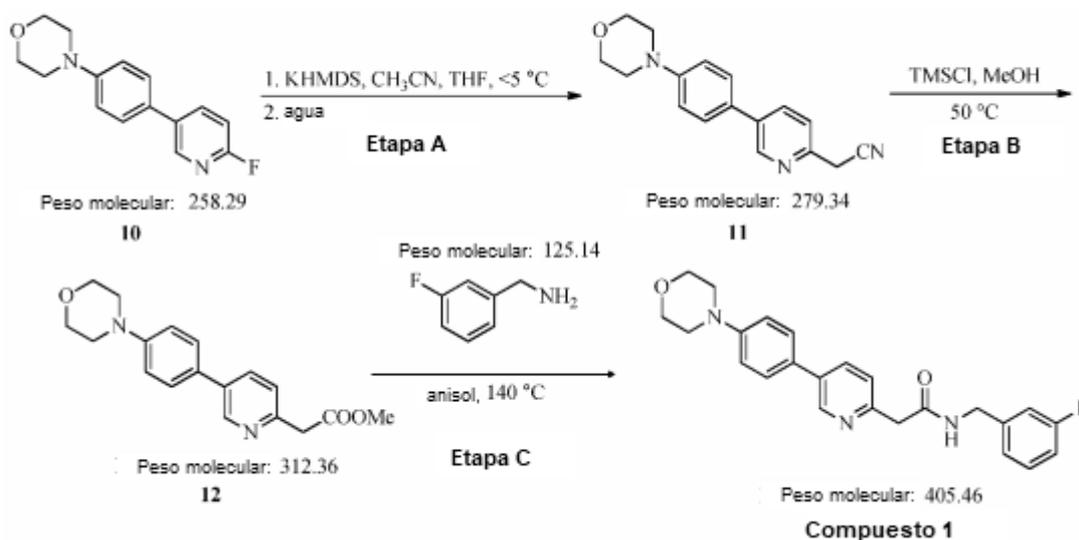
Esquema 2A



Ejemplo 2: Síntesis mejorada del compuesto 1

La vía de síntesis del compuesto 1 se describe en el esquema 1.

Esquema 1

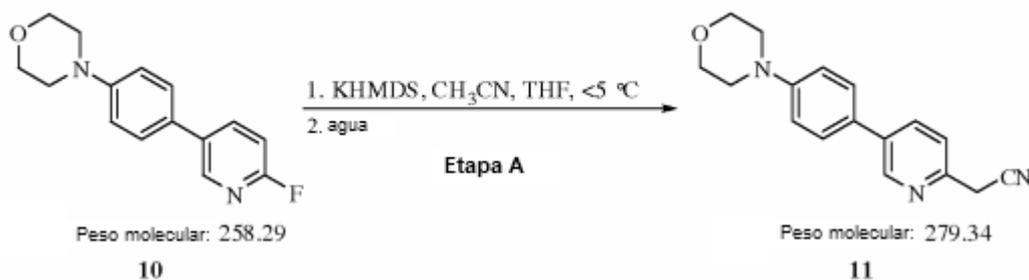


Después de la ejecución de 3 lotes, se obtuvo un total de 2.125 kg del compuesto 1.

De una entrada de 1.892 kg de 10, se aisló un total de 1.753 kg de 11 como un sólido de color marrón con un rendimiento del 86%, después de hacer reaccionar 10 con 7.3 kg de KHMDS y 1531 mL de acetonitrilo (pureza por HPLC: 97.4% de AUC)

5

Esquema 2



La siguiente descripción del procedimiento (Tabla 1) resume un lote típico usado para preparar 11.

Tabla 1

Etapa	Procedimiento para la etapa A: Síntesis de 11	Vol
1	Cargar THF anhidro (5 vol), 1.892 kg de 10 (1 equiv) y 1531 mL de acetonitrilo anhidro (4.0 equiv) en un reactor con camisa de 100 L (reactor 1) y enfriar a $-5 \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$.	≈7
2	Cargar THF anhidro (14.5 vol) en un reactor con camisa de 50 L (reactor 2) y enfriar a $-5 \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$.	≈14.5
3	Cargar 7.3 kg de hexametildisilazano de potasio (KHMDS, 5.0 equiv) en porciones al reactor 2, mientras se agita, mantener la temperatura del lote $\leq 10\text{ }^\circ\text{C}$. Agitar la mezcla durante al menos 15 minutos.	≈18.5
4	Cargar la mezcla KHMDS preenfriado del reactor 2 a la lechada en el reactor 1 a $-5 \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$. Utilizar THF anhidro (0.5 vol) para enjuagar el reactor 2 y transferir el enjuague al reactor 1.	≈26
5	Agitar el lote a $-5 \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$, durante un mínimo de 30 minutos hasta que 10 se consuma por completo determinado por análisis de HPLC (TM.2265). Especificación: 10 $\leq 0.8\%$ (objetivo $\leq 0.5\%$).	≈26

ES 2 664 332 T3

	Preparación de muestra IPC: diluir 1 mL de alícuota del lote con 10 mL de HCl 2 N inmediatamente.	
6	Ajustar el pH del lote a <0.5 usando HCl 6 N (≈ 8 vol) a <10 °C.	≈ 34
7	Ajustar la temperatura del lote a 20 ± 5 °C.	≈ 34
8	Detener el agitador, separar las fases y extraer la fase orgánica con HCl 2 N (2 x 2 vol).	-
9	Lavar la capa acuosa combinada con IPAc (4.5 vol).	≈ 20
10	Cargar la capa acuosa de vuelta al reactor 1 seguido de DCM (30 vol) y ajustar la temperatura del lote a 5 ± 5 °C.	≈ 46
11	Ajustar el pH de la mezcla a 8.5-9.0 usando NaOH 2 N (≈ 8 vol).	≈ 54
12	Ajustar la temperatura del lote a 20 ± 5 °C.	≈ 54
13	Detener el agitador y separar las fases. Dejar caer la fase orgánica en bombonas.	---
14	Extraer las fases acuosas con DCM (2 x 5 vol).	---
15	Lavar la fase orgánica combinada con agua purificada (5 vol) y separar las fases.	---
16	Regresar la fase orgánica al reactor 1 usando una línea de transferencia equipada con un filtro en línea y comenzar a agitar	≈ 42
17	Concentrar la fase orgánica al vacío a <45 °C hasta que queden aproximadamente 19 L de volumen del lote	----
18	Cargar metanol (19 L) y continuar la destilación hasta que queden aproximadamente 19 L de volumen de lote	---
19	Repetir la etapa 18.	---
20	Ajustar la temperatura del lote a 20 ± 5 °C.	---
21	Recolectar los sólidos por filtración en un filtro de papel Sharkskin. Enjuagar el reactor 1 con metanol (2 x 2 vol). Usar los enjuagues para lavar la torta del filtro.	---
22	Secar el sólido al vacío a 40 °C hasta un peso constante.	---
23	Cuando esté seco, almacenar el material a temperatura ambiente.	---

Algunas desviaciones incluyen lo siguiente:

5 Etapas 1-4: debido a los requisitos de verificación del equipo, la solución KHMDS se preparó en el reactor de 100 L (Etapas 4 a 6 en el registro de lotes) y se transfirió a una bombona de 45 L en nitrógeno en un lote de hielo/agua antes de preparar la lechada de 10, acetonitrilo y THF.

Etapa 1: se adicionaron 4 L (≈ 2 vol) adicionales de THF anhidro a la lechada de 10, acetonitrilo y THF (5 vol) con el fin de llevar la lechada al termopar en el reactor de 100 L y controlar la temperatura del lote.

Etapa 6: no era necesario registrar el pH inicial del lote. Como no había agua en el lote antes de la adición de HCl 6 N, no se pudo registrar el pH inicial del lote.

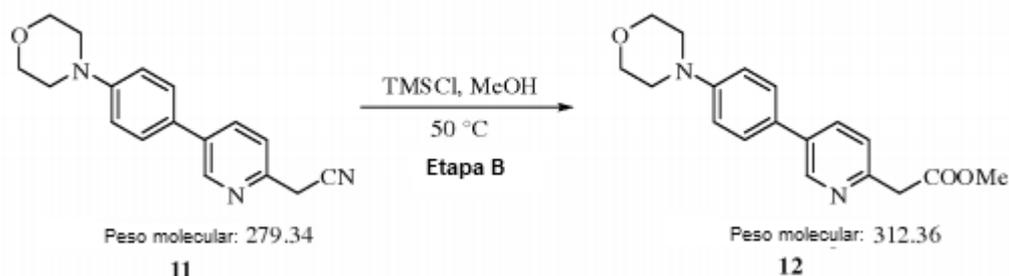
10 Etapa 21: con el fin de transferir todo el producto fuera del reactor de 100 L, se usaron 2 L (≈ 1 vol) adicionales de metanol para el segundo enjuague y lavado.

El análisis posterior indicó que estas desviaciones no tenían ningún efecto adverso sobre la calidad del lote.

Síntesis de 12

De una entrada de 1.746 kg de 11, se aisló un total de 1.808 kg de 12 como un sólido de color marrón con un rendimiento del 93% (pureza por HPLC: 97.2% de AUC) después de hacer reaccionar 11 con 9.5 L de TMSCl en metanol anhidro.

Esquema 3



- 5 La siguiente descripción del procedimiento (Tabla 2) resume los procedimientos usados para preparar 12.

Tabla 2

Etapa	Procedimiento para la etapa B: Síntesis de 12	Vol
1	Cargar MeOH anhidro (8 vol) y 11 (1.0 equiv) en el reactor 1 bajo nitrógeno.	≈9
2	Cargar TMSCl (12.0 equiv) lentamente en la lechada mientras mantiene la temperatura a <40 °C, durante al menos 1 h.	≈14.5
3	Ajustar la temperatura del lote a 50 ± 5 °C.	≈14.5
4	Agitar el lote a 50 ± 5 °C, durante un mínimo de 20 h hasta que 11 se haya consumido completamente según lo determinado por análisis de HPLC (TM.2266). Especificación: 11 es ≤1% (objetivo ≤0.2%).	≈14.5
5	Ajustar la temperatura del lote a <10 °C.	≈14.5
6	Cargar cloruro de metileno (DCM; 15 vol) en el reactor 1.	≈29.5
7	Ajustar el pH de la mezcla a 8-9 usando una solución de NaOH 1 N (≈15 vol) a una velocidad que mantenga la temperatura del lote a <20 °C.	≈44.5
8	Cargar Celite (20% en peso) en la mezcla con agitación y ajustar la temperatura del lote a 20°C ± 5 °C.	≈45
9	Filtrar la mezcla a través de una almohadilla de Celite.	---
10	Cargar los filtrados de vuelta al reactor 1 y separar las fases. Dejar caer la fase orgánica a bombona(s)	≈45
11	Lavar la almohadilla de celite con DCM (10 vol.) y transferir el filtrado al reactor.	---
12	Extraer la capa acuosa de la etapa 10 con el lavado con DCM de la etapa 11 y se separan las fases. Dejar caer la fase orgánica a la(s) bombona(s).	---
13	Lavar la almohadilla de Celite con DCM (2 x 5 vol) y transferir el filtrado al reactor.	---
14	Extraer la capa acuosa de la etapa 13 con el lavado con DCM de la etapa 13 (2 x 5 vol) y se separan las fases. Dejar caer la fase orgánica a la(s) bombona(s).	---
15	Lavar la fase orgánica combinada con una solución acuosa de NaHCO ₃ al 4% (5.0 vol) y separar las fases.	≈55

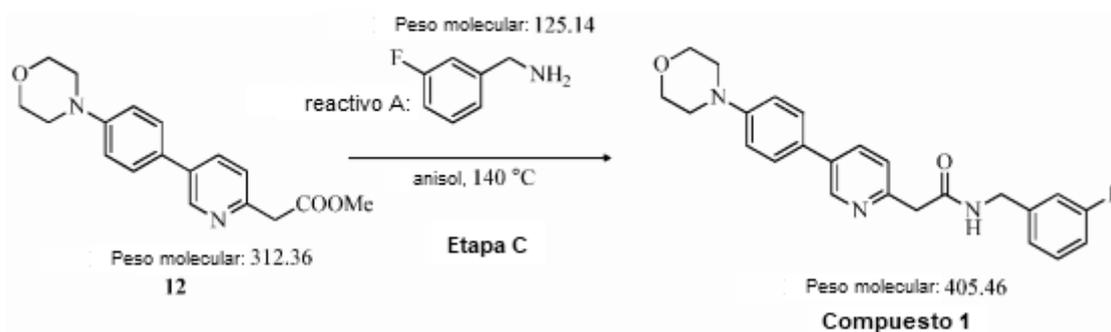
16	Filtrar la fase orgánica a través de un filtro en línea antes de la concentración.	---
17	Concentrar la fase orgánica al vacío a 40 ± 5 °C usando un evaporador rotativo hasta que queden aproximadamente ≈ 8 L del volumen del lote.	---
18	Cargar acetato de isopropilo prefiltrado (i-PrOAc, 8 L) a la mezcla con destilación continua hasta que queden ≈ 8 L del volumen del lote.	---
19	Repetir la etapa 18.	---
20	Cargar el contenido del lote en el reactor 1 y comenzar a agitar.	---
21	Cargar 8 L de n-heptano prefiltrado al reactor 1 y ajustar la temperatura del lote a 20 ± 5 °C. Continuar la agitación del lote a 20 ± 5 °C, durante al menos 30 minutos.	≈ 7
22	Recolectar los sólidos por filtración en un papel de filtro Sharkskin. Enjuagar el reactor 1 con n-heptano (2 x 2 vol). Usar los enjuagues para lavar la torta del filtro.	---
23	Secar el sólido al vacío a 40 °C hasta un peso constante.	---
24	Cuando esté seco, almacenar el material a temperatura ambiente.	---

Síntesis del compuesto 1

De una entrada de 1.793 kg de 12, se aisló un total de 2.125 kg del compuesto 1 como un sólido amarillo con un rendimiento del 91% (pureza por HPLC: 99.4% de AUC) después de reaccionar 12 con 2.04 L de 3-fluorobencilamina en anisol.

5

Esquema 4



La siguiente descripción del procedimiento (Tabla 3) resume los procedimientos usados para preparar el compuesto 1.

Tabla 3

Etapa	Procedimiento para la etapa C: Síntesis del compuesto 1	Vol
1	Cargar anisol prefiltrado (5 vol) y 12 (1 equiv) a un reactor de 72 L (reactor 3).	≈ 6
2	Cargar 3-fluorobencilamina prefiltrada (3.0 equiv, ≈ 1.1 vol) al reactor 3 mientras se agita.	≈ 7.1
3	Ajustar la temperatura del lote a 140 ± 5 °C y continuar la agitación del lote a 140 ± 5 °C, durante un mínimo de 48 h hasta que 12 se haya consumido por completo según lo determinado por el análisis de HPLC (TM.2507). Especificación: $12 \leq 1\%$ (objetivo $\leq 0.5\%$). Preparación de muestra IPC: la muestra se solidificará una vez que la temperatura se enfríe, redissolver el sólido en una cantidad mínima de 1: 1 de ACN/agua purificada con TFA al 0.1% inmediatamente.	≈ 7.1

ES 2 664 332 T3

4	Ajustar la temperatura del lote a 100 ± 5 °C y cargar tolueno prefiltrado (6.0 vol) al reactor 3 mientras se mantiene la temperatura del lote a 95 ± 5 °C, durante ≥ 20 min.	≈ 13.1
5	Ajustar la temperatura del lote a 60 ± 5 °C y cargar n-heptano prefiltrado (2.0 vol) al reactor 3 mientras se mantiene la temperatura del lote a 60 ± 5 °C, durante ≥ 15 min.	≈ 15.1
6	Ajustar la temperatura del lote a 20 ± 5 °C y continuar la agitación del lote durante al menos 1 h.	≈ 15.1
7	Recolectar los sólidos por filtración en un filtro de papel Sharkskin. Enjuagar el reactor 3 con n-heptano (2 x 2 vol). Usar los enjuagues para lavar la torta del filtro.	---
8	Secar el sólido al vacío a 40 °C hasta un peso constante.	---
9	Cuando esté seco, almacenar el material a temperatura ambiente.	---

La preparación del compuesto 1 fue exitosa. Sin embargo, en la etapa 3: debido a la carga incorrecta del papel del gráfico, el tiempo del registro de gráficos fue incorrecto. No hubo impacto en el lote y se capturaron todos los datos de temperatura.

- 5 Etapa 4: la temperatura inicial de la adición de tolueno no estaba en el intervalo del registro de lote. El registro del lote requería la adición de tolueno mientras se mantenía la temperatura del lote a 95 ± 5 °C. Sin embargo, a aproximadamente 107 °C en la producción, los sólidos comenzaron a precipitar y el lote se convirtió en una lechada muy espesa. Por lo tanto, se adicionó tolueno a 104 °C para facilitar una agitación eficiente.

- 10 Etapa 6: el lote se filtró después de 18 minutos de agitación a 20 ± 5 °C en lugar de una hora. Debido al enfriamiento lento del lote (aproximadamente 17 h), se decidió que la precipitación estaba completa y no necesitó otra hora de agitación.

El análisis posterior indicó que estas desviaciones no tuvieron ningún efecto adverso sobre la calidad del lote.

Producción de GMPc

Síntesis de GMPc de 11

- 15 Se adicionó THF anhidro (28 L, 14.5 vol) a un reactor con camisa de 100 L (reactor 1) y se enfrió a -5 ± 5 °C. Se adicionó KHMDS (7.35 kg, 5 equivalentes) al reactor 1 en porciones, manteniendo la temperatura del lote ≤ 10 °C, durante una hora. Se obtuvo una mezcla turbia de color amarillo después de 53 minutos de agitación a $< -5 \pm 5$ °C. La mezcla se transfirió a una bombona de 45 L en un baño de hielo/agua bajo nitrógeno. El reactor 1 se cargó con 10 (1.892 kg, 1 equiv), THF anhidro (13 L, 7 vol) y acetonitrilo anhidro (1531 mL, 4 equiv). La suspensión de color blanco resultante se enfrió a -5 ± 5 °C. La mezcla de KHMDS/THF se transfirió a la lechada espesa en el reactor 1 a una velocidad que aseguró que la temperatura de reacción se mantuviera a -5 ± 5 °C, durante 102 minutos. Se usó otro 1 L de THF anhidro para enjuagar la bombona y se adicionó al reactor 1. Después de completar la adición de la mezcla KHMDS/THF, la lechada de color naranja obtenida se agitó a -5 ± 5 °C, durante 1 hora 22 minutos. El análisis HPLC IPC (TM.2265, la muestra se preparó con dilución diez veces de HCl 2 N) mostró que solo quedaba un 0.53% de 10. El lote se trató adicionando solución de HCl 6 N (16 L) para ajustar el pH a 0.44. La mezcla se calentó a 20 ± 5 °C y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con HCl 2 N (2 x 2 vol). Las fases acuosas combinadas se lavaron con i-PrOAc (4.5 vol) y se transfirieron al reactor 1. Se cargó DCM (30 vol) en el reactor 1. La mezcla se enfrió a 5 ± 5 °C con agitación, y el pH se ajustó a 8.53 usando solución de NaOH 2 N (16.8 L). La mezcla se calentó a 20 ± 5 °C y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 5 vol). La fase orgánica combinada se lavó con agua purificada (5 vol). La fase orgánica se transfirió al reactor 1 usando una línea de transferencia equipada con un filtro en línea. El lote se concentró a presión reducida a una temperatura de lote < 45 °C hasta que quedan aproximadamente 19 L del lote. Se cargó MeOH (2 x 19 L) en el reactor 1 y se continuó la destilación hasta que quedan aproximadamente 19 L del lote. El tiempo total de concentración fue de 16 horas y 10 minutos. La temperatura del lote se ajustó a 20-25 °C y los sólidos se recogieron por filtración a través de un filtro de papel Sharkskin. Se usó MeOH (4 L seguido de 6 L) para enjuagar el reactor 1 y el enjuague se usó para lavar la torta del filtro. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 40 ± 5 °C, durante 57 horas y 18 minutos hasta un peso constante. El compuesto 11 (lote # 6290-A-R1-01-40-01) pesó 1.753 kg y se obtuvo con un rendimiento del 86%. El material se sometió a prueba de liberación: sólido de color marrón, ¹H RMN conformado al espectro de referencia, HPLC 97.4% (AUC).

40 Síntesis de GMPc de 12

Se cargó el compuesto 11 (1.746 kg, 1 equiv) y MeOH anhidro (14.0 L, 8 vol) en un reactor con camisa de 100 L (reactor 1). Se cargó TMSCl (9.5 L, 12 equiv) en la lechada usando una bomba de transferencia a una velocidad que

5 mantenía la temperatura interna a $<40^{\circ}\text{C}$, durante 61 minutos. Después de la adición, la temperatura del lote se ajustó a $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó durante 22 horas. El análisis HPLC IPC (TM.2266) mostró que solo quedaba un 0.23% de 11. La temperatura del lote se ajustó a $<10^{\circ}\text{C}$. DCM (15 vol) se cargó a la mezcla. Se usó una solución de NaOH (1 N, 26 L) para ajustar el pH de la mezcla a 8.6 (medidor de pH) mientras se mantenía la temperatura del lote $<20^{\circ}\text{C}$. Se cargó celite (20% en peso) en el reactor 1 y el lote se ajustó a $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ mientras se agitaba durante al menos 30 minutos. El lote se filtró a través de un lecho de Celite (equivalente al 1%) y las fases del filtrado se separaron. La almohadilla de Celite se lavó con DCM (10 vol, 2 x 5 vol) y los lavados se usaron para extraer la capa acuosa. La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 al 4% (p/p) (5 vol). Después de la filtración en línea, la capa orgánica se concentró a presión reducida con un evaporador rotatorio a una temperatura del baño de $\leq 40^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente 8 L de volumen del lote. Se obtuvo una lechada espesa de color marrón. Se cargó i-PrOAc prefiltrado (2 x 4 vol) y la mezcla se concentró a aproximadamente 8 L de volumen del lote. El tiempo de concentración total fue de 7 horas y 10 minutos. El lote se transfirió al reactor 1 y se cargó n-heptano filtrado previamente (4 vol) a la lechada que se agitó a $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$, durante 2 horas y 22 minutos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración a través de un filtro de papel Sharkskin. Se usó n-heptano prefiltrado (2 x 2 vol) para enjuagar el reactor 1 y el enjuague se usó para lavar la torta del filtro. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a $40 \pm 5^{\circ}\text{C}$, durante 23 horas y 6 minutos hasta un peso constante. El compuesto 12 (lote # 6290-B-R1-01-33-01) pesó 1.808 kg y se obtuvo con un rendimiento del 93%. El material se sometió a prueba de liberación: sólido de color marrón oscuro, ^1H RMN conformado al espectro de referencia, HPLC 97.2% (AUC).

Síntesis de GMPc del compuesto 1

20 El compuesto 12 (1.793 kg, 1 equiv) y el anisol filtrado previamente (9 L, 5 vol) se cargaron en un reactor de 72 L de múltiples bocas, fondo redondo (reactor 3) equipado con un condensador de reflujo, sonda de temperatura, agitador mecánico superior, y entrada y salida de nitrógeno. Se prefiltró y se adicionó 3-fluorobencilamina (2.04 L, 3.0 equiv). La mezcla de color negro resultante se calentó a $140 \pm 5^{\circ}\text{C}$ y se agitó a esa temperatura durante 60 horas y 19 minutos. El análisis HPLC IPC (TM.2507) mostró que 12 no se detectó. La temperatura del lote se ajustó a $100 \pm 5^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora y 50 minutos y se obtuvo una lechada de color marrón espesa. Se cargó tolueno previamente filtrado (6 vol) en el reactor 3 manteniendo la temperatura del lote a $95 \pm 5^{\circ}\text{C}$, durante 73 minutos. La temperatura del lote se ajustó a $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$, durante 3 horas y 31 minutos y se cargó n-heptano (2 vol) prefiltrado al reactor 3 manteniendo la temperatura del lote a $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$, durante 46 minutos. La temperatura del lote se ajustó a $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$, durante 17 horas y 7 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración a través de un papel de filtro Sharkskin. Se utilizó n-heptano prefiltrado (2 x 2 vol) para enjuagar el reactor 3 y el enjuague se usó para lavar la torta del filtro. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a $40 \pm 5^{\circ}\text{C}$, durante 52 horas y 19 minutos hasta un peso constante. Los resultados de la prueba IPC (OVI: TM.2536, HPLC: TM.2508) indicaron que los niveles de solvente residual (MeOH, ACN, n-heptano, DCM, i-PrOAc, tolueno, anisol y THF) y el nivel de pureza cumplía con las especificaciones (Tabla 4). El compuesto 1 pesó 2.125 kg y se obtuvo con un rendimiento del 91%. Los resultados del análisis del material liberado se encuentran en la tabla 5.

Tabla 4

Prueba	Especificación	Procedimiento de prueba	Resultados de prueba
MeOH	<3000 ppm	TM.2536	No detectado
ACN	<410 ppm	TM.2536	No detectado
n-Heptano	<5000 ppm	TM.2536	125 ppm
DCM	<600 ppm	TM.2536	No detectado
i-PrOAc	<5000 ppm	TM.2536	No detectado
Tolueno	<890 ppm	TM.2536	609 ppm
Anisol	<5000 ppm	TM.2536	1689 ppm
THF	<720 ppm	TM.2536	No detectado
HPLC	Compuesto 1 $> 98\%$	TM.2508	99.3%

ES 2 664 332 T3

Tabla 5

Prueba	Especificación	Resultados/referencia
Apariencia	Resultados del informe	Sólido amarillo (TM.795)
Identificación:		
A. Espectro ¹ HNMR (DMSO-d ₆)	Cumple con el estándar de referencia	Cumple con el estándar de referencia (TM.52)
B. Espectro ¹³ CNMR (DMSO-d ₆)	Cumple con el estándar de referencia	Cumple con el estándar de referencia (TM.52)
C. Espectro IR (ATR)	Cumple con el estándar de referencia	Cumple con el estándar de referencia (TM.41)
D. Espectro de masas (APCI)	Consistente con la estructura	Consistente con la estructura (TM.55)
Pureza: HPLC (% de área)	≥98.5%	99.4% (% de área) (TM.2508)
Ensayo: HPLC (% en peso)	98.0-102.0%	98.7% (% en peso) (TM.2508)
Impurezas: HPLC (% de área)	No hay impurezas únicas > 0.5%	(TM 2508)
		RRT % de área
		0.65 <0.1%
		0.80 <0.1%
		0.84 <0.1%
		0.98 (compuesto 1) 0.11%
		1.13 <0.1%
		1.40 0.10%
		1.42 <0.1%
Análisis Karl Fisher	≤0.5%	<0.1% (TM.50)
Solventes Residuales *		(TM.2536)
etanol	<3000 ppm	<3000 ppm (No detectado)
Acetonitrilo	<410 ppm	<410 ppm (No detectado)
Diclorometano	<600 ppm	<600 ppm (No detectado)
Tetrahidrofurano	<720 ppm	<720 ppm (no detectado)
Acetato de isopropilo	<5000 ppm	<5000 ppm (no detectado)
Heptano	<5000 ppm	<5000 ppm (20 ppm)
Tolueno	<890 ppm	<890 ppm (580 ppm)
Anisol	<5000 ppm	<5000 ppm (1500 ppm)
Residuo en ignición	<0.1%	<0.1% (USP <281>)
Difracción de rayos X en polvo	Cumple con el espectro de referencia	Cumple con el espectro de referencia (TM. 60)

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 1·BSA

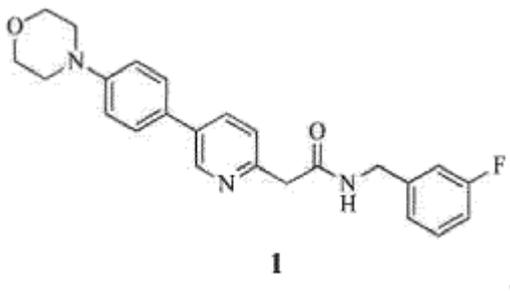
5 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 12 L equipado con un agitador mecánico superior, termopar, embudo de adición y entrada y salida de nitrógeno con el compuesto 1 [103.1 g, 0.254 mol, 1.0 equiv] y anisol (2.06 L, 20 vol, Sigma-Aldrich lote # MKBC3640). La lechada de color amarillo resultante se calentó a 110 ± 5 °C para generar una solución de color rojo transparente (se obtuvo una solución transparente a aproximadamente 108 °C).
10 Se disolvió ácido bencenosulfónico (43.1 g, 0.267 mol, 1.05 equiv, lote Aldrich # BCBB6598) en acetonitrilo (103 mL, 1 vol, Sigma-Aldrich lote # 04944LH) y la solución incolora se adicionó gota a gota durante 16 minutos a la solución caliente de compuesto 1 con un embudo de adición. Se usó acetonitrilo (51 mL, 0.5 vol, Sigma-Aldrich lote # 04944LH) para enjuagar el embudo de adición y se adicionó el enjuague a la solución. Se formó una mezcla de color negro que se agitó a 110 ± 5 °C, durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a una velocidad de 30 °C/h a 20-25 °C. Se
15 adicionó MTBE (2.1 L, 20 vol, Pride lote # ANJ21453-LYO) a la lechada y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La lechada de color marrón se filtró a través de un papel de filtro usando un embudo Büchner. La torta húmeda se lavó con MTBE (2 x 5 vol, Pride lote # ANJ21453-LYO) y se secó en un horno de vacío a 40-45 °C, durante 66 h para proporcionar un sólido de color marrón [141.71 g, 98% de rendimiento]. El análisis ¹H RMN fue consistente con los resultados previos. El nivel de anisol fue inferior a 5000 ppm y no se detectó MTBE residual.

Otras realizaciones

Aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende
20 ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Los expertos en el arte entenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y en los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

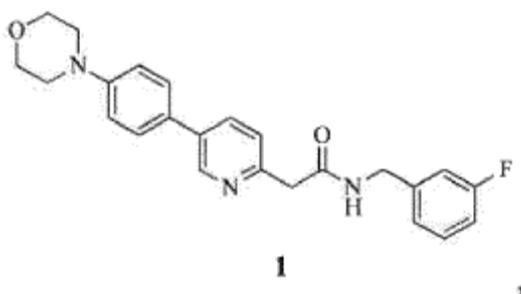
Reivindicaciones

1. Una composición que comprende la sal de benzenosulfonato del compuesto 1:



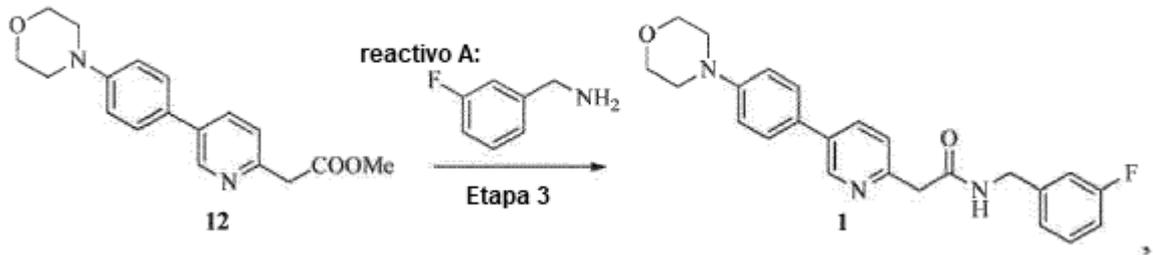
o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. La composición de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos hiperproliferativos, cánceres, precánceres, osteoporosis, trastornos cardiovasculares, disfunción del sistema inmune, diabetes tipo II, obesidad, pérdida auditiva, y rechazo de trasplantes.
- 10 4. La composición para uso de la reivindicación 3, en la que el medicamento se debe administrar por vía oral o tópica.
5. La composición de la reivindicación 1, para uso en la modulación de un cáncer de cerebro.
- 15 6. La composición para uso de la reivindicación 5, en la que el cáncer de cerebro es un cáncer de cerebro primario o un cáncer de cerebro secundario, o en el que el cáncer de cerebro se selecciona de glioblastoma, oligodendroglioma, astrocitoma y meduloblastoma.
7. Un procedimiento de preparación del compuesto 1:

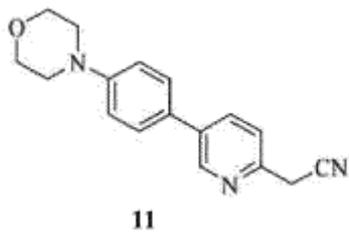


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa 3:

- 20 convirtiendo el compuesto 12 en el compuesto 1:



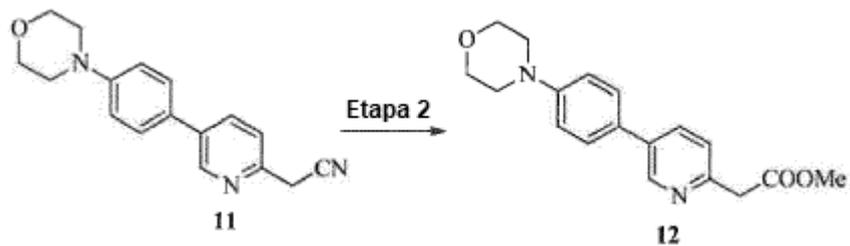
en el que el compuesto 12 se forma haciendo reaccionar el compuesto 11:



con cloruro de trimetilsililo en un solvente prótico polar.

5 8. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende además la etapa 2:

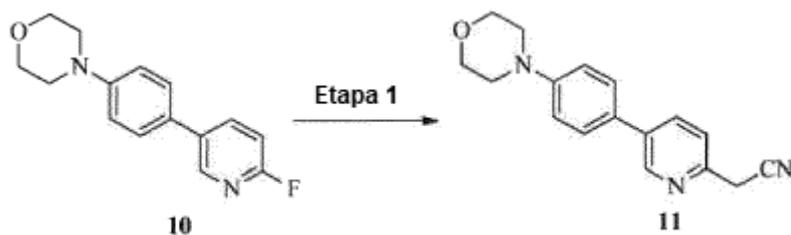
convirtiendo el compuesto 11 en el compuesto 12:



que comprende hacer reaccionar el compuesto 11 con cloruro de trimetilsililo en un solvente prótico polar.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende además la etapa 1:

10 convirtiendo el compuesto 10 en el compuesto 11:



10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el compuesto 10 se hace reaccionar con una base y acetonitrilo en un solvente aprótico polar para formar el compuesto 11, opcionalmente en el que:

el solvente aprótico polar se selecciona de tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona y dimetilsulfóxido;

la base es bis(trimetilsilil)amida de potasio; y/o

la reacción se lleva a cabo a una temperatura inferior a aproximadamente 10 °C.

11. El procedimiento de la reivindicación 7 u 8, en el que:

5 el solvente prótico polar se selecciona de metanol, etanol e isopropanol; y/o

el compuesto 11 se hace reaccionar con cloruro de trimetilsililo a una temperatura desde aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C.

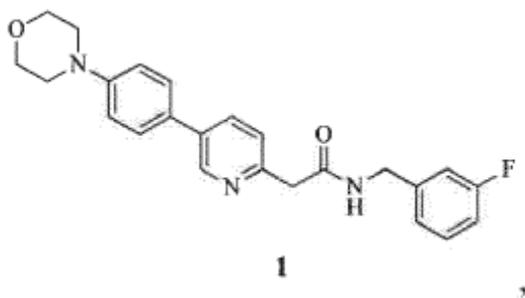
12. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que en la etapa 3, el compuesto 12 se hace reaccionar con el reactivo A en un solvente de éter para formar el compuesto 1.

10 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que:

el solvente de éter se selecciona de anisol y éter dietílico; y/o

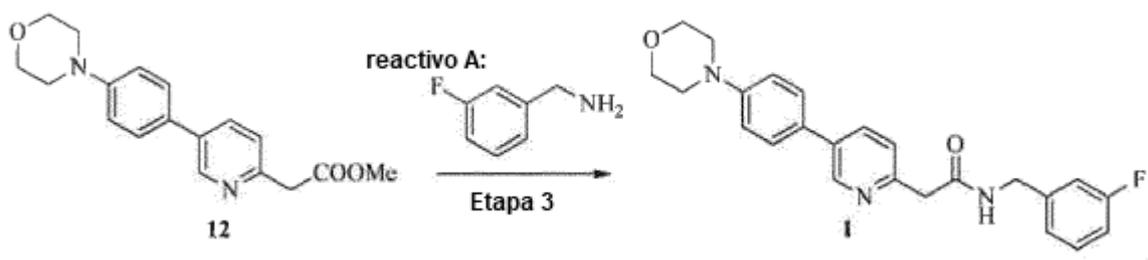
la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 120 °C a aproximadamente 160 °C.

14. Un procedimiento de preparación de la sal de bencenosulfonato del compuesto 1:

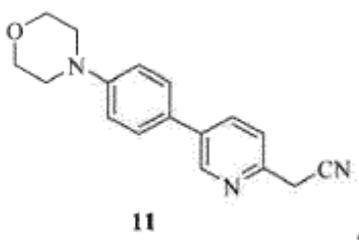


15 comprendiendo

convertir el compuesto 12 en el compuesto 1:



en el que el compuesto 12 se forma haciendo reaccionar el compuesto 11:



con cloruro de trimetilsililo en un solvente prótico polar, y

hacer reaccionar el compuesto 1 con ácido bencenosulfónico en presencia de un solvente aprótico polar y un solvente de éter.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que:

- 5 el solvente aprótico polar se selecciona de acetonitrilo, acetato de etilo y tetrahidrofurano; y/o
el solvente de éter se selecciona de anisol y éter dietílico, preferiblemente en el que el solvente de éter es anisol.