(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 681 529**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/08	(2006.01)	***A61K 31/661***	(2006.01)
A61K 31/17	(2006.01)	***A61K 31/704***	(2006.01)
A61K 31/365	(2006.01)	***A61K 31/7048***	(2006.01)
A61K 31/4188	(2006.01)	***A61K 45/06***	(2006.01)
A61K 31/42	(2006.01)		
A61K 31/428	(2006.01)		
A61K 31/429	(2006.01)		
A61K 31/52	(2006.01)		
A61K 31/53	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2010** **PCT/US2010/028129**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.09.2010** **WO10111172**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2010** **E 10710144 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018** **EP 2410987**

(54) Título: **Métodos de tratamiento utilizando terapia de combinación**

(30) Prioridad:

23.03.2009 US 202647 P
04.12.2009 US 266989 P
29.04.2009 US 173803 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.09.2018

(73) Titular/es:

AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)
11080 Roselle Street
San Diego, CA 92121, US

(72) Inventor/es:

ARMSTRONG, ROBERT, C. y
BELLI, BARBARA, A.

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 681 529 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

Métodos de tratamiento utilizando terapia de combinación

Campo

Se da a conocer en la presente memoria una terapia de combinación para el tratamiento de una enfermedad proliferativa. También se dan a conocer aquí métodos de administración de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un agente quimioterapéutico tal como un análogo de nucleósido, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa o una combinación de ellos. En ciertas realizaciones, las combinaciones son para uso en métodos para el tratamiento de un cáncer.

Antecedentes

El cáncer ha sido una de las diez principales causas de muerte en el mundo en los últimos años. Por ejemplo, el cáncer significó 7,9 millones de muertes (alrededor del 13 % de todas las muertes) en 2007. Según un informe de 2008 de la International Agency for Research on Cancer (IARC), una división de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la carga de cáncer se dobló globalmente entre 1975 y 2000, y se espera que el cáncer llegue a ser la principal causa de muerte en todo el mundo en 2010.

Los cánceres hematológicos, tales como leucemia, linfoma, mieloma múltiple, y otros cánceres relacionados con la sangre y los órganos productores de sangre, son los quintos cánceres que aparecen más comúnmente y la segunda causa principal de muerte por cáncer. A pesar del reciente desarrollo de nuevos agentes anticáncer, la terapia actual de los cánceres hematológicos todavía está dominada por la utilización de fármacos para el tratamiento de los tumores sólidos.

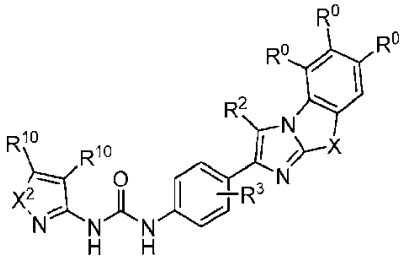
La *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea o AC220 es conocida por su actividad antitumoral. El tratamiento de los diferentes cánceres con AC220 ha sido propuesto en las publicaciones científicas. Se han descrito diferentes regímenes de dosificación, por ejemplo, véase, las publicaciones de solicitudes de patentes de Estados Unidos Nos. US 2007/0232604, US 2009/0123418, US 2009/0131426.

Sigue existiendo la necesidad de desarrollar una terapia para las enfermedades proliferativas, incluyendo el cáncer.

Sumario de la divulgación

Se describe en la presente memoria la co-administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un análogo de nucleósido, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa, o una combinación de ellos; y (b) un compuesto de la fórmula estructural (I) o a sal, solvato, hidrato, éster y/o profármaco del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa. El análogo de nucleósido puede ser un antimetabolito de una célula neoplásica. Se describe en esta memoria un método para tratar una enfermedad hematológica neoplásica que comprende co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un análogo de nucleósido, en donde el análogo de nucleósido es un antimetabolito de una célula neoplásica; una antraciclina; un inhibidor de la topoisomerasa; o una combinación de ellos; y (b) un compuesto de la fórmula estructural (I) o una sal, solvato, hidrato, éster y/o profármaco del mismo.

El compuesto de la fórmula (I) puede ser:

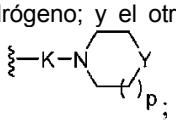


(I);

en donde

X^2 es -O- o -S-;

X es -S-, -N(R^5)- o -O-;

dos de los tres R^0 son hidrógeno; y el otro R^0 es halo, hidroxi, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, o  ;

Y es -O-, -S-, $-N(R^{14})-$ o $-C(H)R^{15}-$;

K es $-O(CH_2)_q-$, -C(O), $-C(O)NH(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_qO-$, o $-(CH_2)_qO(CH_2)_q-$;

p es un número entero de 0 a 2;

cada q es independientemente un número entero de 1 a 4;

R^2 es hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)_tR^{13}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)SR^{12}$, o $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$;

R^3 es hidrógeno, halo, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, $-OR^{12}$, - SR^{12}, $N(R^{12})_2$, $-S(O)_tR^{13}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(O)SR^{12}$, o $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$;

R^5 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

cada R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R^{13} es alquilo opcionalmente sustituido;

R^{14} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)SR^{12}$, - $C(O)NR^{12}$ o $-S(O)_tR^{13}$;

R^{15} es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y

t es 1 o 2.

Se describe también en la presente memoria un paquete de combinación que comprende (a) al menos una dosis individual de un análogo de nucleósido, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa, o una combinación de estos; y (b) al menos una dosis individual de un compuesto de la fórmula estructural (I) como se ha descrito antes, o una sal, solvato, éster y/o profármaco del mismo.

Se describe también en la presente memoria un paquete de combinación que comprende (a) al menos una dosis individual de un análogo de nucleósido, en donde el análogo de nucleósido puede ser un antimetabolito de una célula neoplásica; y (b) al menos una dosis individual de un compuesto de la fórmula estructural (I) como se ha descrito antes, o una sal, solvato, éster y/o profármaco del mismo.

Se describe también en la presente memoria un paquete de combinación que comprende (a) al menos una dosis individual de una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa o una combinación de estos; y (b) al menos una dosis individual de un compuesto de la fórmula estructural (I) como se ha descrito antes, o una sal, solvato, éster y/o profármaco del mismo.

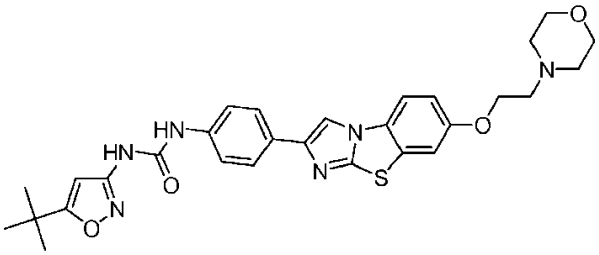
Se describe también en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un análogo de nucleósido, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa, o una combinación de ellos; y (b) un compuesto de la fórmula estructural (I) como se ha descrito antes, o una sal, solvato, éster y/o profármaco del mismo.

Se describe también en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un análogo de nucleósido, en donde el análogo de nucleósido puede ser un antimetabolito de una célula neoplásica; y (b) un compuesto de la fórmula estructural (I) como se ha descrito antes, o una sal, solvato, éster y/o profármaco del mismo.

Se describe también en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa, o una combinación de estos; y (b) un compuesto de la fórmula estructural (I) como se ha descrito antes, o una sal, solvato, éster y/o profármaco del mismo.

En una realización la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula A para uso en un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero que tiene o se sospecha que tiene la enfermedad proliferativa: (a) el compuesto de la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (b) un segundo agente seleccionado de azacitidina y citarabina,

en donde el compuesto de la fórmula A es:



A.

En ciertas realizaciones, la invención que se da a conocer en la presente memoria se utiliza para tratar, prevenir o controlar una enfermedad proliferativa. En ciertas realizaciones, la invención comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con un segundo agente anticáncer como se ha descrito antes. El segundo agente puede ser un análogo de nucleósido, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa, o combinaciones de ellos. El segundo agente puede ser un análogo de nucleósido, en donde el análogo de nucleósido puede ser un antimetabolito de una célula neoplásica. El segundo agente puede ser una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa o una combinación de estos. El inhibidor de la topoisomerasa se puede seleccionar de amsacrina, etopósido, etopósido fosfato, y tenipósido. En una realización, el inhibidor de la topoisomerasa es etopósido. La antraciclina se puede seleccionar de daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, amrubicina y valrubicina. En una realización, el segundo agente es citarabina.

En una realización, la invención incluye la administración de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con citarabina administrada intratecalmente a una dosis de 5 mg/m^2 a 75 mg/m^2 una vez al día o una vez cada cuatro días, o 30 mg/m^2 cada cuatro días, en otra realización, citarabina administrada intravenosamente de 5 mg/m^2/día a 3 g/m^2/día o de 100 mg/m^2/día a 200 mg/m^2/día. En una realización, la administración de AC220 tiene lugar una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas. La administración de citarabina se puede realizar por perfusión intravenosa, bolo intravenoso, inyección en embolada o inyección subcutánea. En una realización, la administración de citarabina se realiza durante 5 días. En una realización, la administración de citarabina se realiza durante 7 días. En una realización, la administración de citarabina tiene lugar los días 1 al 5. En una realización, la administración de citarabina se realiza los días 1 al 7.

Se describen también en la presente memoria métodos que incluyen la administración de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con 10 mg/m^2 a 150 mg/m^2 de etopósido. Por ejemplo, se describe aquí la administración de etopósido a una dosis de 30 a 120 mg/m^2 y la administración de etopósido a una dosis de 35, 50, o 100 mg/m^2. La administración de etopósido se puede realizar por perfusión intravenosa, bolo intravenoso, inyección en embolada o inyección subcutánea. La administración de etopósido puede ser una vez al día durante 5 días, mientras que la administración de AC220 tiene lugar una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas. La administración de etopósido puede ser una vez al día los días 1, 3 y 5, mientras que la administración de AC220 tiene lugar una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas.

Se describen también en la presente memoria métodos que incluyen la administración de AC220, o una de sus sales, profármacos, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables en combinación con 10 mg/m^2 a 50 mg/m^2 de daunorubicina. Por ejemplo, se describe aquí la administración de daunorubicina a una dosis de 20 a 50 mg/m^2. Se describe aquí la administración de daunorubicina a una dosis de 25, 30, o 45 mg/m^2. La administración de daunorubicina se puede hacer por perfusión intravenosa, bolo intravenoso, inyección en embolada o inyección subcutánea. La administración de daunorubicina puede ser una vez al día los días 1, 2 y 3, mientras que la administración de AC220 se realiza una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas. La administración de daunorubicina puede ser una vez al día los días 1, y 2, mientras que la administración de AC220 se realiza una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas. La administración de daunorubicina puede ser una vez al día el día 1, mientras que la administración de AC220 se realiza una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas.

En una realización, la invención incluye la administración de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con citarabina y daunorubicina.

En ciertas realizaciones, la administración de AC220 y los segundos agentes seleccionados de un análogo de nucleósido, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa y combinaciones de ellos como se ha indicado antes, en una semana se considera un ciclo semanal. La invención contempla realizar un ciclo semanal, opcionalmente esperando un período de un día a varios días o de una semana a semanas durante el cual no se administran ni el segundo agente ni AC220, repitiendo después un ciclo semanal. La invención contempla también repetir los ciclos semanales continuamente, por ejemplo, durante 2 a 5 semanas. Además, la invención contempla repetir el ciclo durante varios ciclos, esperando un período de un día a varios días o una semana a varias semanas durante el cual no se administran ni AC220 ni el segundo agente, repitiendo después uno o más ciclos. Finalmente, la invención da a conocer la administración de un ciclo semanal de AC220/segundo agente seguido por un ciclo de solamente el segundo agente o AC220.

También se describe en la presente memoria un método para inhibir el crecimiento de una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de AC220, o uno de sus profármacos, sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables en combinación con un segundo agente anticáncer seleccionado de una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa y combinaciones de ellos.

Breve descripción de los dibujos

FIG. 1 es un gráfico que muestra la eficacia de AC220 más citarabina (administración solapada) para controlar el crecimiento de un tumor en comparación con un control, AC220 solo, y citarabina sola.

FIG. 2 es un gráfico que muestra la eficacia de AC220 más citarabina (administración secuencial) para controlar el crecimiento de un tumor en comparación con un control, AC220 solo, y citarabina sola.

FIG. 3 es un gráfico que muestra la eficacia de AC220 más azacitidina (administración solapada) para controlar el crecimiento de un tumor en comparación con un control, AC220 solo, y azacitidina sola.

FIG. 4 es un gráfico que muestra la eficacia de AC220 más azacitidina (administración secuencial) para controlar el crecimiento de un tumor en comparación con un control, AC220 solo, y azacitidina sola.

FIG. 5A muestra el efecto de la administración de AC220 en combinación con etopósido determinado en una inhibición del 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % y 95 % del crecimiento de células MV4-11, cuando la administración es concurrente.

FIG. 5B muestra el efecto de la administración de AC220 en combinación con etopósido determinado en una inhibición del 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % y 95 % del crecimiento de células MV4-11, cuando se administra el etopósido 1 día antes que AC220.

FIG. 6A muestra el efecto de AC220 en combinación con daunorubicina determinado en una inhibición del 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % y 95 % del crecimiento de células MV4-11, cuando la administración es concurrente.

FIG. 6B muestra el efecto de administración de AC220 en combinación con daunorubicina determinado en una inhibición del 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % y 95 % del crecimiento de células MV4-11, cuando la daunorubicina se administra 1 día antes que AC220.

FIG. 6C muestra el efecto de administración de AC220 en combinación con daunorubicina determinado en una inhibición del 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, 90 % y 95 % del crecimiento de células MV4-11, cuando la daunorubicina se administra 1 día después que AC220.

FIG. 7 es un gráfico que muestra la eficacia de AC220 más daunorubicina para controlar el crecimiento de un tumor en un modelo de tumor sólido de MV4-11 en comparación con un control, AC220 solo, y daunorubicina sola.

Descripción detallada

En ciertas realizaciones, se proporciona en la presente memoria el compuesto de la invención para uso en métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas que comprenden administrar a un sujeto, tal como un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con un segundo agente seleccionado de un análogo de nucleósido como se ha descrito antes.

También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento, control, o prevención de enfermedades proliferativas que comprenden administrar a un sujeto, tal como un mamífero que necesite tal tratamiento, control o prevención una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de AC220, o una de sus sales, profármacos, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables en combinación con un segundo agente seleccionado de una antraciclina y un inhibidor de la topoisomerasa.

En ciertas realizaciones, se proporciona en la presente memoria la composición para uso en métodos para tratar una enfermedad hematológica neoplásica mediante el uso combinado de un análogo de nucleósido, una antraciclina, un

inhibidor de la topoisomerasa, o una combinación de ellos como se describe en la presente memoria y un compuesto de la fórmula estructural A, o una de sus sales.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria composiciones para uso en métodos para tratar una enfermedad hematológica neoplásica mediante el uso combinado de un análogo de nucleósido como se describe en la presente memoria y un compuesto de la fórmula estructural A, o una de sus sales.

En una realización, la invención incluye el tratamiento de diferentes cánceres seleccionados de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de las glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer uterino, o neoplasia hematológica. El cáncer puede ser recidivante, refractario o resistente a la terapia convencional.

En ciertas realizaciones, en la invención que se da a conocer en la presente memoria, AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran en combinación con citarabina, también en combinación con daunorubicina y etopósido. También se describe en la presente memoria la combinación de AC220 o una de sus sales, profármacos, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables que se administran con un segundo agente activo seleccionado de daunorubicina y etopósido. Dosis específicas y regímenes de dosificación para estas combinaciones se proporcionan más adelante.

A. Definiciones

Para facilitar la comprensión de la divulgación indicada en la presente memoria, se definen a continuación una serie de términos.

En general, la nomenclatura utilizada aquí y los procedimientos de laboratorio de química orgánica, química médica, bioquímica, biología, farmacología, y otros descritos en la presente memoria son aquellos bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen los mismos significados entendidos comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece esta divulgación.

Los términos "tumor," "neoplasma," y "enfermedad o trastorno neoplásico" se utilizan en la presente memoria de modo intercambiable y tienen como objetivo hacer referencia a la proliferación indeseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que da como resultado daños (esto es, molestias o reducción de la esperanza de vida) a los organismos multicelulares. En ciertas realizaciones, un tumor puede ser benigno (no invasivo) o maligno (invasivo).

El término "cáncer" se refiere a un neoplasma maligno, que se caracteriza por la proliferación incontrolada de células donde las células han perdido sus controles reguladores normales que si no deberían dirigir la tasa de crecimiento celular. Estas células desreguladas que se dividen se pueden extender por todo el cuerpo e invadir los tejidos normales en un proceso que se denomina "metástasis".

El término "presente en la naturaleza" o "nativo" cuando se utiliza en conexión con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptidos, células hospedantes, y similares, se refiere a materiales que se encuentran en la naturaleza y que no son manipulados por el hombre. Similarmente, "no presente en la naturaleza" o "no nativo" se refiere a un material que no se encuentra en la naturaleza o que ha sido estructuralmente modificado o sintetizado por el hombre.

Los términos "FLT3" que representa la tirosina cinasa 3 relacionada con FMS, "FLK-2" que representa la cinasa 2 hepática fetal, "STK1" que representa la cinasa 1 de las células madres y el grupo de diferenciación 135 (CD135) se utilizan de modo intercambiable en la presente memoria y se refieren a una proteína del receptor FLT3 o su variante, como se describe, por ejemplo, en Small *et al.* (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:459-463. Las variantes de FLT3 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a un FLT3 nativo, esto es, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que están presentes o que no están presentes en la naturaleza (p. ej., derivados, homólogos y fragmentos de FLT3), en comparación con la secuencia de aminoácidos de un FLT3 nativo. Las secuencias de aminoácidos de una variante de FLT3 tiene al menos aproximadamente un 80 % de identidad, al menos aproximadamente 90 % de identidad, o al menos aproximadamente 95 % de identidad con un FLT3 nativo. Ejemplos de formas mutantes de un FLT3 nativo presentes en la naturaleza incluyen la mutación FLT3 ITD (duplicación en tándem interna), esto es una mutación de inserción por duplicación en tándem interna, descrita también en Nakao *et al.* (1996) Leukemia 10:1911-1918 y la mutación del dominio tirosina cinasa en FLT3, esto es, una mutación sin sentido tal como la FLT3 D835 que está descrita también en Yamamoto *et al.* (2001) Blood 97(8):2434-2439.

El término "trastorno o enfermedad proliferativa" se refiere a la proliferación celular no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que da como resultado el daño (esto es, molestias o reducción de la esperanza de vida) de los organismos multicelulares. Un trastorno o enfermedad proliferativa puede aparecer

en diferentes tipos de animales y humanos. Por ejemplo, como se usa en la presente memoria, "trastorno o enfermedad proliferativa" incluye los trastornos neoplásicos y otros trastornos proliferativos.

El término "trastorno o enfermedad neoplásica" o "cáncer" se refiere a un tumor que resulta del crecimiento celular anormal o descontrolado. Los ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos, tales como los trastornos mieloproliferativos, trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), policitemia vera (PV), las citopenias, y síndromes mielodisplásicos pre-malignos; cánceres, tales como cánceres de glioma, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de próstata, cánceres gástricos, cánceres esofágicos, cánceres de colon, cánceres pancreáticos, cánceres de ovarios, y neoplasias hematológicas.

El término "neoplasia hematológica" se refiere a cáncer del sistema corporal que forma la sangre y sistema inmunitario, la médula ósea, y el tejido linfático. Los ejemplos de neoplasias hematológicas incluyen, por ejemplo, mielodisplasia, linfomas, leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin), y mieloma, tal como leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia indiferenciada aguda (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), leucemia linfocítica aguda de células T del adulto, leucemia mieloide aguda con mielodisplasia trilineal (AML/TMDS), leucemia de fenotipo mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDSs), trastornos mieloproliferativos (MPD), y mieloma múltiple (MM).

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre, que incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria, o resistente a la terapia convencional.

El término "recidivante" se refiere a una situación en la que un sujeto o un mamífero, que ha tenido una remisión de un cáncer después de tratamiento tiene un regreso de células de cáncer.

El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia en la que un sujeto o un mamífero, incluso después de tratamiento intensivo, tiene células de cáncer residuales en su cuerpo.

El término "resistencia a los fármacos" se refiere a la condición cuando una enfermedad no responde al tratamiento de un fármaco o fármacos. La resistencia a los fármacos puede ser intrínseca, lo que significa que la enfermedad no ha respondido nunca al fármaco o fármacos, o puede ser adquirida, lo que significa que la enfermedad cesa de responder a un fármaco o fármacos al que la enfermedad había respondido previamente. En ciertas realizaciones, la resistencia a los fármacos es intrínseca. En ciertas realizaciones, la resistencia a los fármacos es adquirida. Como se usa en la presente memoria, el término "resistencia a los fármacos" pretende incluir la resistencia a imatinib, resistencia a dasatinib, y/o resistencia a nilotinib.

El término "sobreexpresar" o "sobreexpresión" significa que una célula asociada con una enfermedad, trastorno, o afección comprende un nivel detectablemente más alto de una proteína, tal como FLT3 o FLT3, que una célula, por otra parte idéntica, que no está asociada con una enfermedad, trastorno o afección.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitarse a, un primate (p. ej., un ser humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata, o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan de modo intercambiable en la presente memoria en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una realización, un ser humano.

Los términos "tratar," "que trata" y "tratamiento" intentan incluir aliviar o eliminar un trastorno, enfermedad, o afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad, o afección; o aliviar o erradicar la causa o causas del propio trastorno, enfermedad, o afección.

Los términos "prevenir" "que previene" y "prevención" incluyen la inhibición de un síntoma de la particular enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los pacientes con historia familiar de cáncer o leucemia son candidatos para regímenes preventivos. Generalmente, el término "prevenir" se refiere a la administración del fármaco antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes en riesgo de cáncer.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique otra cosa, los términos "controlar", "que controla" y "control" incluyen prevenir la recurrencia de la particular enfermedad o trastorno en un paciente que lo ha sufrido, alargando el tiempo que un paciente que ha sufrido la enfermedad o trastorno permanezca en remisión, reduciendo las tasas de mortalidad de los pacientes, y/o manteniendo una reducción de la gravedad o evitación de un síntoma asociado con la enfermedad o afección que se está tratando.

El término "poner en contacto" o "contactar" significa poner juntos un agente terapéutico y célula o tejido de tal modo que tenga lugar un efecto fisiológico y/o químico como resultado de tal contacto. Poner en contacto puede tener lugar *in vitro*, *ex vivo*, o *in vivo*. En una realización, un agente terapéutico se pone en contacto con una célula en un

cultivo celular (*in vitro*) para determinar el efecto del agente terapéutico sobre la célula. En otra realización, el poner en contacto un agente terapéutico con una célula o tejido incluye la administración de un agente terapéutico a un sujeto que tiene la célula o tejido a ser contactado.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa incluir la cantidad de un compuesto que, cuando es administrada, es suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar de algún modo, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad, o afección a ser tratado. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere también a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una molécula biológica (p. ej., una proteína, enzima, RNA, o DNA), célula, tejido, sistema, animal, o humano, que es buscada por un investigador, veterinario, doctor, o médico.

Los términos "co-administración" y "en combinación con" incluyen la administración de dos agentes terapéuticos (por ejemplo, AC220 y un segundo agente anticáncer, tal como daunorubicina o etopósido) o simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites específicos de tiempo. En una realización, ambos agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del paciente al mismo tiempo o ejercen sus efectos biológicos o terapéuticos al mismo tiempo. En una realización, los dos agentes terapéuticos están en la misma composición o forma farmacéutica de dosis unitaria. En otra realización, los dos agentes terapéuticos están en composiciones o formas farmacéuticas de dosis unitaria separadas.

Como se usa en la presente memoria, el término "análogo de nucleósido" indica un compuesto orgánico que contiene una nucleobase unida a un anillo de carbohidrato a través de un átomo de nitrógeno de la nucleobase. En una realización, la nucleobase es una base nitrogenada. En otra realización, el anillo de carbohidrato es un anillo de azúcar. El análogo de nucleósido opcionalmente contiene un resto fosfato. Ejemplos de la base nitrogenada incluyen, pero no se limitan a purina y sus derivados, tales como adenina, guanina, e hipoxantina, y pirimidina y sus derivados, tales como citosina, uracilo, timina, y 4-amino-triazin-2(1H)-ona (un aza derivado de citosina). El análogo de nucleósido para uso en la presente memoria es un antimetabolito de las células neoplásicas, es decir, un compuesto que interfiere con las funciones biológicas de las células neoplásicas. Por ejemplo, el análogo de nucleósido puede interferir con la metilación de DNA, síntesis de DNA, y otras funciones relacionadas con la división celular.

Como se usa en la presente memoria, el término "antraciclina" se refiere a un tipo de antibióticos antineoplásicos que vienen de ciertos tipos de bacterias Streptomyces, o derivados de ellas.

Como se usa en la presente memoria, el término "inhibidor de la topoisomerasa" se refiere a una sustancia que bloquea las enzimas topoisomerasas.

Como se usa en la presente memoria, el término "día no vacío", significa un día en que se administra al menos uno de los compuestos de la fórmula (I), o una sal, solvato, éster y/o profármaco del mismo, o un segundo agente, tal como un análogo de nucleósido, una antraciclina o un inhibidor de la topoisomerasa.

Por "administración simultánea", se quiere decir que el análogo de nucleósido, como se describe en la presente memoria y el compuesto de la fórmula estructural A, o una de sus sales, se administran el mismo día. Para la administración simultánea, el análogo de nucleósido, como se describe en la presente memoria y el compuesto de la fórmula estructural A, o una de sus sales, se pueden administrar al mismo tiempo o uno cada vez.

Por "administración secuencial", se quiere decir que durante un período de dos o más días de co-administración continua sin ningún día vacío, se administra solamente uno entre el análogo de nucleósido como se describe en la presente memoria y el compuesto de la fórmula estructural A, o una de sus sales, en cualquier día dado.

Por "administración solapada", se quiere decir que durante un período de dos o más días de co-administración continua sin ningún día vacío, hay al menos un día de administración simultánea y al menos un día en que se administra solamente uno entre el análogo de nucleósido como se describe en la presente memoria y el compuesto de la fórmula estructural A, o una de sus sales.

Por "administración a intervalos", se quiere decir un periodo de co-administración con al menos un día vacío. Por "administración continua", se quiere decir un periodo de co-administración sin ningún día vacío. La administración continua puede ser simultánea, secuencial, o solapada, como se ha descrito antes.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un material de relleno líquido o sólido, un diluyente, un disolvente, o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para uso en contacto con el tejido u órgano de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación razonable beneficio/riesgo. Véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash

Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

El término "aproximadamente" o "alrededor de" significa un error aceptable para un valor particular como se determina por los expertos en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o se determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro de 50 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, o 0,05 % de un valor o intervalo dado.

Los términos "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno, o enfermedad. Como se usa en la presente memoria, "ingrediente activo" y "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente memoria.

Los términos "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto, o a una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno, o enfermedad.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique otra cosa, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en la presente memoria o una de sus sales, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique otra cosa, el término "solvato" significa un solvato formado de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en la presente memoria. El término "solvato" incluye hidratos (p. ej., mono-hidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato del mismo y similares).

"Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a diez átomos de carbono, y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), y similares.

"Alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono, y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo o un doble enlace, p. ej., etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.

"Alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a diez átomos de carbono, y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo o un triple enlace, p. ej., etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, pent-3-inilo y similares.

"Alquileno" y "cadena de alquileno" se refieren a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a ocho átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquileno puede estar unida al resto de la molécula por cualquiera de dos carbonos dentro de la cadena.

"Alcoxi" se refiere al grupo que tiene la fórmula -OR en donde R es alquilo o haloalquilo. Un "alcoxi opcionalmente sustituido" se refiere al grupo que tiene la fórmula -OR en donde R es un alquilo opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

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

"Arilo" se refiere a un grupo de sistema de anillos carbocíclicos en donde al menos uno de los anillos es aromático. El arilo puede ser completamente aromático, ejemplos de los cuales son fenilo, naftilo, antracenilo, acenaftilenilo, azulenilo, fluorenilo, indenilo y pirenilo. El arilo también puede contener un anillo aromático en combinación con un anillo no aromático, ejemplos de los cuales son acenafeno, indeno, y fluoreno.

"Aralquilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido antes, sustituido con R_b, un grupo arilo, como se ha definido antes, p. ej., bencilo. Tanto los grupos alquilo como los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico monovalente estable que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que es saturado y

está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, norbomano, norbomeno, adamantilo, biciclo[2.2.2]octano y similares.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-R_aR_d$ donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido antes y R_d es un grupo cicloalquilo como se ha definido antes. El grupo alquilo y el grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria.

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

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluoroetilo.

"Haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, 1-cloro-2-fluoroetenilo.

"Heterociclilo" se refiere a un anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El sistema de anillos heterocíclico puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico o de anillos tetracíclicos, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o con puentes; y los átomos de nitrógeno o de azufre en el sistema de anillos heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el grupo heterociclilo puede ser parcial o totalmente saturado o aromático. El sistema de anillos heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da como resultado la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo y otros.

"Heteroaralquilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-R_aR_f$ donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido antes y R_f es un grupo heteroarilo como se define en la presente memoria. El grupo alquilo y el grupo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heterociclilo como se ha definido antes que es aromático. El grupo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que da como resultado la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, bencisoxazinilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β-carbolinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizinilo, indolilo, isobenzotienilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidinilo, pirrolilo; quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo y triazolilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-R_aR_e$ en donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido antes y R_e es un grupo heterociclilo como se define en la presente memoria. El grupo alquilo y el grupo heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria.

"Heterociclilalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-OR_aR_e$ en donde $-R_aR_e$ es un grupo heterociclilalquilo como se ha definido antes. El grupo alquilo y el grupo heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria.

"Alquilo opcionalmente sustituido", "alquenilo opcionalmente sustituido" y "alquinilo opcionalmente sustituido" se refieren a grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo, respectivamente, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitro, halo, azido, ciano, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^x$, $-N(R^y)(R^z)$, $-SR^x$, $-C(J)R^x$, $-C(J)OR^x$, $-C(J)N(R^y)(R^z)$, $-C(J)SR^x$, $-S(O)_tR^w$ (donde t es 1 o 2), $-OC(J)R^x$, $-OC(J)OR^x$, $-OC(J)N(R^y)(R^z)$, $-OC(J)SR^x$, $-N(R^x)C(J)R^x$, $N(R^x)C(J)R^x$, $-N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$, $-N(R^x)C(J)SR^x$, $-Si(R^w)_3$, $-N(R^x)S(O)_2R^w$, $-N(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$, $-S(O)_2N(R^y)(R^z)$, $-P(O)(R^v)_2$, $-OP(O)(R^v)_2$, $-C(J)N(R^x)S(O)_2R^w$, $-C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$, $-C(R^x)=N(OR^x)$, y $-C(R^x)=NN(R^y)(R^z)$, en donde:

R^x es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo; aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; o

R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo;

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

R^v es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxi, $-OR^x$ o $-N(R^y)(R^z)$; y J es O, NR^x o S.

A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, se entiende que la sustitución puede tener lugar en cualquier carbono del grupo alquilo, alquenilo o alquinilo.

"Arilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido" y "heterociclilo opcionalmente sustituido" se refieren a grupos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en nitro, halo, haloalquilo, haloalquenilo, azido, ciano, oxo, tioxo, imino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-R^uOR^x$, $-R^uN(R^y)(R^z)$, $-R^uSR^x$, $-R^uC(J)R^x$, $-R^uC(J)OR^x$, $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uC(J)SR^x$, $-R^uS(O)_tR^w$ (donde t es 1 o 2), $-R^uOC(J)R^x$, $-R^uOC(J)OR^x$, $-R^uOC(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uOC(J)SR^x$, $-R^uN(R^x)C(J)R^x$, $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$, $-R^uN(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$, $-R^uN(R^x)C(J)SR^x$, $-R^uSi(R^w)_3$, $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$, $-R^uN(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$, $-R^uS(O)_2N(R^y)(R^z)$, $-R^uP(O)(R^v)_2$, $-R^uOP(O)(R^v)_2$, $-R^uC(J)N(R^x)S(O)_2R^w$, $-R^uC(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$, $-R^uC(R^x)=N(OR^x)$ y $-R^uC(R^x)=NN(R^y)(R^z)$, en donde:

cada R^u es independientemente alquileno o un enlace directo;

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

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

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

R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo;

R^y y R^z, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo o heteroarilo; y

J es O, NR^x o S.

A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, se entiende que la sustitución puede tener lugar en cualquier átomo del grupo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

"Oxo" se refiere a =O.

Los compuestos para uso en la presente memoria, a saber, los análogos de nucleósidos descritos aquí así como los compuestos de la fórmula A incluyen aquellos compuestos y sus derivados farmacéuticamente aceptables. Como se usan en la presente memoria, los "derivados farmacéuticamente aceptables" de un compuesto incluyen sales, ésteres, éteres enólicos, ésteres enólicos, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, y/o profármacos del mismo. Tales derivados pueden ser preparados fácilmente por los expertos en la técnica utilizando métodos conocidos para dicha derivatización. Los compuestos producidos se pueden administrar a animales o humanos sin efectos tóxicos sustanciales y o son farmacéuticamente activos o son profármacos.

"Sal" significa cualquier sal de adición de ácido y/o de base de un compuesto proporcionado en la presente memoria y es una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La sal farmacéuticamente aceptable significa una sal de un compuesto proporcionado en la presente memoria que es, dentro del alcance de un buen criterio médico, adecuada para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares indebidas, acorde con una relación razonable beneficio/riesgo, generalmente soluble o dispersable en agua o en aceite, y eficaz para su uso previsto. Cuando sea aplicable y compatible con las propiedades del insensibilizador nicotínico, el término incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Listas de sales adecuadas se encuentran, p. ej., en S. M. Birge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tales como pero sin limitarse a *N*, *N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, *N*-metilglucamina, procaina, *N*-bencilfenetilamina, 1-*para*-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como pero no limitados a litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como pero no limitados a bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como pero no limitados a zinc; y otras sales metálicas, tales como pero no limitadas a hidrogenofosfato de sodio y fosfato de disodio; y que incluyen también, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales, tales como pero no limitadas a hidrocloruros y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como no limitados a acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos.

"Éster" significa cualquier éster de un compuesto de la presente invención en el cual cualquiera de las funciones -COOH de la molécula es reemplazada por una función -COOR, en la que el resto R del éster es cualquier grupo que contiene carbono que forma un resto de éster estable, que incluye pero no se limita a alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y derivados sustituidos de los mismos. El término "éster" incluye pero no se limita a ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclilo de grupos ácidos, que incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos.

Los éteres enólicos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de la fórmula C=C(OR) donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los ésteres enólicos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de la fórmula C=C(OC(O)R) donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo.

"Profármaco" es un compuesto que, tras la administración *in vivo*, es metabolizado en una o más etapas o procesos o convertido de otra manera en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, el compuesto farmacéuticamente activo se modifica de tal manera que el compuesto activo será regenerado por procesos metabólicos. El profármaco puede estar diseñado para alterar las características de estabilidad metabólica o de transporte de un fármaco, para enmascarar los efectos secundarios o la toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y del metabolismo del fármaco *in vivo,* los expertos en la técnica, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, p. ej., Nogrady (2005) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York).

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

A menos que se indique específicamente otra cosa, cuando un compuesto puede asumir formas alternativas tautómeras, regioisómeras y/o estereoisómeras, se pretende que todos los isómeros alternativos estén englobados dentro del alcance del objeto reivindicado. Por ejemplo, cuando se describe un compuesto que tiene una de dos formas tautómeras, se pretende que ambos tautómeros sean englobados en la presente memoria.

Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser enantioméricamente puros, o ser mezclas estereoisómeras o diastereoisómeras.

Se debe entender que los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden ser de configuración (*R*) o (*S*), o pueden ser una mezcla de ellas. Se debe entender que los centros quirales de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden sufrir epimerización *in vivo.* Como tales, los expertos en la técnica reconocerán que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente, para los compuestos que sufren epimerización *in vivo,* a la administración del compuesto en su forma (S).

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

Como se usa en la presente memoria, el término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" indica que el compuesto comprende más de 75 % en peso, más de 80 % en peso, más de 85 % en peso, más de 90 % en peso, más de 91 % en peso, más de 92 % en peso, más de 93 % en peso, más de 94 % en peso, más de 95 % en peso, más de 96 % en peso, más de 97 % en peso, más de 98 % en peso, más de 98,5 % en peso, más de 99 % en peso, más de 99,2 % en peso, más de 99,5 % en peso, más de 99,6 % en peso, más de 99,7 % en peso, más de 99,8 % en peso o más de 99,9 % en peso, del enantiómero.

Cuando no se especifica el número de algún sustituyente dado (p. ej., haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más del mismo halógeno o de diferentes halógenos.

En la descripción de la presente memoria, si hay alguna discrepancia entre un nombre químico y la estructura química, la estructura es dominante preferiblemente.

Como se usa en la presente memoria, las abreviaturas para cualquiera de los grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos, están, a menos que se indique otra cosa, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas, o la IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (véase, Biochem. 1972, 11:942-944).

Los compuestos anteriormente descritos de imidazolotiazol de la fórmula (I) se pueden sintetizar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Ciertos procedimientos específicos para obtener compuestos de imidazolotiazol están descritos en la solicitud internacional No. PCT/US2007/006613, titulada "Compuestos de imidazolotiazol para el tratamiento de enfermedades" y publicada como WO 2007/109120.

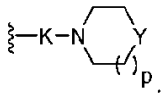
B. Compuestos de la fórmula (I)

Se describen en la presente memoria compuestos de imidazolotiazol de la fórmula (I), o sus sales, solvatos, ésteres y/o profármacos, que se pueden usar en combinación con un análogo de nucleósido, una antraciclina o un inhibidor de la topoisomerasa como se describe en esta memoria para tratar enfermedades proliferativas. Se describen también aquí compuestos de imidazolotiazol de la fórmula (I), o sus sales, solvatos, ésteres y/o profármacos, que se pueden usar en combinación con los análogos de nucleósidos como se describe en esta memoria para tratar enfermedades neoplásicas hematológicas.

En la fórmula (I), X^2 puede ser -O-.

En la fórmula (I), X puede ser -S-.

En la fórmula (I), dos de los tres R^0 pueden ser hidrógeno; y el otro R^0 es



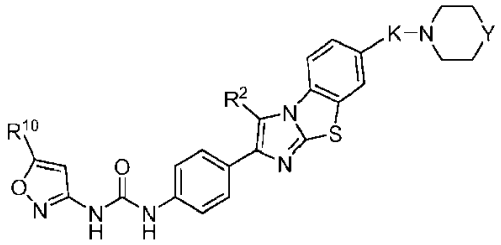
Como se describe en la presente memoria Y puede ser -O-. Como también se describe aquí K puede ser $(CH_2)_q$-, en donde el átomo de oxígeno puede estar unido al anillo fenilo del núcleo tricíclico fusionado. Como se describe aquí, p puede ser un número entero de 1. Como se describe aquí, q puede ser un número entero de 2.

En la fórmula (I), R^2 puede ser hidrógeno.

En la fórmula (I), R^3 puede ser hidrógeno.

En la fórmula (I), uno de los R^{10} puede ser hidrógeno, y el otro R^{10} es alquilo opcionalmente sustituido.

En la fórmula (I), el compuesto se puede representar por la fórmula estructural (Ia):



(Ia)

en donde

K puede ser $-O(CH_2)_q$-, $-(CH_2)_qO$-, $-(CH_2)_q$. o $-(CH_2)_qO(CH_2)_q$-;

cada q puede ser independientemente 1 a 4;

Y puede ser -O-, -S-, o $-N(R^{14})$-;

R^2 puede ser independientemente hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, o $-OR^{12}$;

R^{10} puede ser hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^{12} puede ser hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

En la fórmula (I), R^3 puede ser hidrógeno.

Como se describe en la presente memoria, el compuesto de la fórmula estructural (I) se puede seleccionar del grupo que consiste en

3-(2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-propionamida;

3-(2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-propionamida;

3-(2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-propionamida;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il}-fenil)-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il}-fenil)-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[3-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propoxi]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il}-fenil)-urea;

N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-{7-[3-(4-etil-piperazin-1-il)propil]imidazo[2,1-b][1,3)benzotiazol-2-il}fenil)urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-1-metil-1-{4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(3-morfolin-4-il-propil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-morfolin-4-il-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea;

N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'- {4-[7-(3-piperidin-1-il-propil)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea;

N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea;

2-(2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida;

2-(2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida;

2-(2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il}-fenil)-urea y

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-morfolin-4-ilmetil-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)-fenil]-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-piperidin-1-ilmetil-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etil)-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-piperidin-1-il-etil)-imidazo[2,1-b][1,3] benzotiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-etil]-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il}-fenil)-urea;

N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea;

(2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;

(2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;

(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido 2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;

(2-dietilamino-etil)-amida de ácido 2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-piperazina-1-carbonil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea; y

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea.

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-hidroxi-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-metoxi-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il)-fenil]-urea;

1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-dietilamino-etoxi)-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-il]-fenil}-urea;

{2-[4-({[(5-terc-butilisoxazol-3-il)amino]carbonil}amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}acetato de etilo;

ácido 3-{2-[4-({[(5-terc-butilisoxazol-3-il)amino]carbonil}amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}acético;

éster de ácido pirrolidina-2-carboxílico y 2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-iol;

3-{2-[4-({[(5-terc-butilisoxazol-3-il)amino]carbonil}amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}propanoato de etilo;

ácido 3-{2-[4-({[(5-terc-butilisoxazol-3-il)amino]carbonil}amino)fenil]imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-7-il}propanoico

3-(2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N,N-dietil-propionamida;

2-(2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-dietilamino-etil)-acetamida;

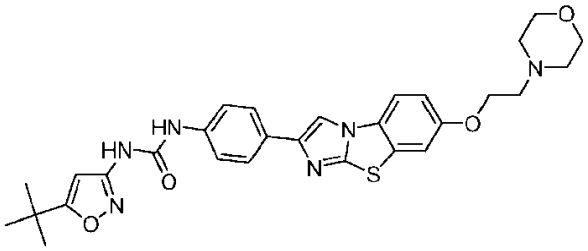
3-(2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-il)-N-(2-dietilamino-etil)-propionamida;

éster de ácido 2-amino-3-metil-butírico y 2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-ilo;

éster etílico de ácido 2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico; y

ácido 2-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-fenil}-benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-7-carboxílico.

Según la invención, el compuesto adecuado para utilizar en los métodos dados a conocer en la presente memoria es *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, también conocido como AC220, que tiene la estructura de la fórmula A:



A

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, se puede preparar AC220 según los métodos descritos en la publicación de patente de Estados Unidos nº 2007/0232604. En ciertas realizaciones, se puede preparar AC220 según los métodos descritos en la solicitud de patente provisional nº 61/258,550. También se puede sintetizar el compuesto según otros métodos obvios para los expertos en la técnica basados en las enseñanzas de la presente memoria.

En una realización, el compuesto utilizado en la invención dada a conocer en la presente memoria es una base libre de AC220, o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización, la base libre es un sólido. En otra realización, la base libre es un sólido en una forma amorfa. En otra realización más, la base libre es un sólido en una forma cristalina. AC220 en formas sólidas se puede preparar según el método descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2009/0123418.

La base libre puede ser un solvato farmacéuticamente aceptable. La base libre puede ser un hidrato. El disolvente farmacéuticamente aceptable puede ser un solvato de metanol. El solvato de metanol de AC220 se puede preparar según el método descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2009/0123418; o utilizando otros métodos conocidos en la técnica.

En otra realización más, el compuesto utilizado en los métodos dados a conocer en la presente memoria es una sal farmacéuticamente aceptable de AC220, que incluye, pero no se limita a las sales acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, 1,2-etanodisulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato (mesilato), 2-naftalenosulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, o undecanoato.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, mesilato, esilato, edisilato, besilato, tosilato, o napsilato de AC220. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrocloruro de AC220. Todavía en otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es un hidrobromuro de AC220. Todavía en otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es un sulfato de AC220. En otra realización más, la sal farmacéuticamente aceptable es un mesilato de AC220. En otra realización más, la sal farmacéuticamente aceptable es un esilato de AC220. En otra realización más, la sal farmacéuticamente aceptable es un edisilato de AC220. En otra realización más, la sal farmacéuticamente aceptable es un besilato de AC220. En otra realización más, la sal farmacéuticamente aceptable es un tosilato de AC220. En otra realización más, la sal farmacéuticamente aceptable es un napsilato de AC220. La sal farmacéuticamente aceptable de AC220 se puede preparar según el método descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 2009/0123418. La sal farmacéuticamente aceptable de AC220 se puede preparar también utilizando otros métodos conocidos en la técnica.

Como se usa en la presente memoria, AC220 pretende englobar todos los posibles estereoisómeros, a menos que se especifique una estereoquímica particular. Cuando los isómeros estructurales de AC220 son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, AC220 puede existir como un único tautómero o como una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomerismo protónico en el compuesto que contiene, p. ej., un grupo urea; o el llamado tautomerismo de valencia en el compuesto que contiene un resto aromático.

El compuesto proporcionado en la presente memoria puede ser proporcionado también como un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto y es fácilmente convertible en el compuesto parental *in vivo*. Los profármacos son útiles a menudo porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto parental. Por ejemplo, ellos pueden ser biodisponibles por administración oral mientras que el compuesto parental no lo es. El profármaco puede tener también mejor solubilidad en las composiciones farmacéuticas que el compuesto parental. Un profármaco se puede convertir en el fármaco parental por varios mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294; Morozowich *et al.* en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al.*, Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287; Pauletti *et al.*, Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256; Mizen *et al.*, Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365; Gaignault *et al.*, Pract. Med. Chem. 1996, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon *et al.*, Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant *et al.*, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53; Balimane and Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12; Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38; Fleisher *et al.*, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Fleisher *et al.*, Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381; Farquhar *et al.*, J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Freeman *et al.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwar *et al.*, Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Stella et al, Drugs 1985, 29, 455-73; Tan *et al.*, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; y Waller *et al.*, Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507.

C. Segundos agentes

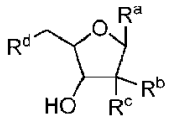
En la invención que se da a conocer en la presente memoria, se puede utilizar AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con o combinado con uno o más segundos agentes activos como se proporcionan en la presente memoria. Sin limitarse por ninguna teoría, se cree que ciertas combinaciones trabajan sinérgicamente en el tratamiento de los cánceres. La invención también incluye el uso de un compuesto AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una manera para aliviar, reducir o evitar los efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos. También se provee que los segundos agentes activos se utilizan de una manera que alivian, reducen o evitan los efectos adversos asociados con un compuesto AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Uno o más segundos ingredientes o agentes activos como se proporcionan en la presente memoria se pueden usar junto con un compuesto AC220 o un profármaco o sal del mismo farmacéuticamente aceptable en la invención proporcionada en la presente memoria.

El segundo agente puede ser un nucleósido o análogo de nucleósido. El término "análogo de nucleósido" indica un compuesto orgánico que contiene una nucleobase unida a un anillo de carbohidrato a través de un átomo de nitrógeno de la nucleobase. La nucleobase puede ser una base nitrogenada. El anillo de carbohidrato puede ser un anillo de azúcar. El análogo de nucleósido puede contener opcionalmente un resto fosfato.

Ejemplos de la base nitrogenada incluyen, pero no se limitan a purina y sus derivados, tales como adenina, guanina, e hipoxantina, y pirimidina y sus derivados, tales como citosina, uracilo, timina, y 4-amino-triazin-2(1H)-ona (un derivado aza de citosina). El análogo de nucleósido puede ser un antimetabolito de las células neoplásicas, es decir, un compuesto que interfiere con las funciones biológicas de las células neoplásicas. Por ejemplo, el análogo de nucleósido puede interferir con la metilación de DNA, síntesis de DNA, y otras funciones relacionadas con la división celular.

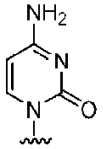
Como se describe en la presente memoria, el análogo de nucleósido puede ser un compuesto que tiene la fórmula (II):



(II)

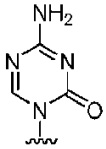
en donde R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan de (i), (ii) y (iii) como sigue:

(i) R^a es:



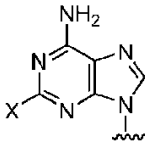
R^b es hidroxi, y R^c y R^d son fluoro;

(ii) R^a es



R^b es hidroxi, y uno de R^c y R^d es hidrógeno y el otro de R^c y R^d es hidrógeno o hidroxi; y

(iii) R^a es



en donde X es fluoro o cloro,

R^b es $-OP(O)(OH)_2$ o hidroxi, y uno de R^c y R^d es hidrógeno y el otro de R^c y R^d es hidrógeno, fluoro o hidroxi.

El análogo de nucleósido puede ser un inhibidor de la síntesis de DNA. El análogo de nucleósido puede ser un inhibidor de la metilación de DNA, conocido también como agente de desmetilación. El análogo de nucleósido puede comprender un resto fosfato. Por ejemplo, el análogo de nucleósido puede ser fosfato de fludarabina. El análogo de nucleósido puede no comprender un resto fosfato. Por ejemplo, el análogo de nucleósido se puede seleccionar del grupo que consiste en decitabina, azacitidina (conocida también como 5-aza-citidina, Aza-C, 5-Aza-C, y VIDAZA®), clofarabina (conocida también como Clolar®), cladribina (conocida también como 2CdA y Leustatin®), citarabina (conocida también como citosina arabinósido, AraC, CITOSAR-U®, Tarabina PFS, y Depocyt®), decitabina, fludarabina, gemcitabina (conocida también como Gemzar®) y una combinación de estas. En una realización, el análogo de nucleósido es citarabina o azacitidina.

El análogo de nucleósido puede ser un agente epigenético. Por "agente epigenético", se quiere decir un compuesto que puede regular los genes claves que controlan el ciclo celular y los genes supresores de tumores. Por ejemplo, el agente epigenético puede silenciar los genes claves que controlan el ciclo celular y los genes supresores de tumores a través de la metilación de DNA y/o de la desacetilación de histona, que son dos de los reguladores epigenéticos de la expresión génica. En una realización el agente epigenético es azacitidina.

El análogo de nucleósido descrito anteriormente se puede sintetizar por métodos conocidos por los expertos en la técnica o se puede obtener a través de fuentes comerciales.

Se describe también en la presente memoria el segundo agente activo seleccionado de una antraciclina y un inhibidor de la topoisomerasa. El inhibidor de la topoisomerasa se puede seleccionar de amsacrina, etopósido, etopósido fosfato, y tenipósido.

Los inhibidores de la topoisomerasa descritos anteriormente se pueden sintetizar por métodos conocidos por los expertos en la técnica o se pueden obtener a través de fuentes comerciales.

La antraciclina se puede seleccionar de daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, amrubicina y valrubicina. En ciertas realizaciones, el compuesto AC220 o un profármaco, sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo se administran en combinación con citarabina y daunorubicina.

Las antraciclinas descritas anteriormente se pueden sintetizar por métodos conocidos por los expertos en la técnica o se pueden obtener a través de fuentes comerciales.

En la terapia de combinación dada a conocer en la presente memoria, AC220 y el segundo agente se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente con AC220. En ciertas realizaciones, AC220 y el segundo agente seleccionado de un análogo de nucleósido, una antraciclina y un inhibidor de la topoisomerasa como se proporcionan en la presente memoria se utilizan en métodos de combinación que pueden incluir también el uso de una o más de otras terapias que incluyen, pero no se limitan a, tratamiento con un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a un antígeno de cáncer, factor de crecimiento hematopoyético, citocina, otro agente anticáncer, antibiótico, inhibidor de cox-2, agente inmunomodulador, agente inmunodepresor, corticosteroide o un mutante farmacológicamente activo o derivado del mismo, agentes anticáncer, radioterapia, anti-eméticos y similares.

En ciertas realizaciones, el uso de un segundo agente activo como se proporciona en la presente memoria en combinación con AC220 puede ser modificado o retrasado durante o poco después de la administración de AC220 como se considere apropiado por el experto en la técnica. En ciertas realizaciones, los sujetos a los que se administra AC220 en combinación con los segundos agentes pueden recibir cuidado suplementario incluyendo antieméticos, cuando sea apropiado.

D. AC220 para uso en métodos de tratamiento y prevención

En una realización, se proporciona en la presente memoria AC220 para uso en un método para tratar una enfermedad proliferativa en un mamífero como se reivindica en la reivindicación 1.

El compuesto que tiene la fórmula estructural (I), o una sal, solvato, éster y/o profármaco del mismo, se pueden administrar a una dosis de 12 mg/día a 500 mg/día. En una realización, AC220 o una de sus sales, se administran a una dosis de 30 mg/día a 500 mg/día. En una realización, el análogo de nucleósido se administra a una dosis de 5 mg/m^2 a 3 g/m^2. En una realización, el análogo de nucleósido se administra a una dosis de 5 mg/m^2 a 150 mg/m^2. Por ejemplo, azacitidina se puede administrar a una dosis de 50 mg/m^2/día a 100 mg/m^2/día, o 75 mg/m^2/día; clofarabina se puede administrar a una dosis de 11,25 mg/m^2/día a 70 mg/m^2/día, o 40 mg/m^2/día a 52 mg/m^2/día; citarabina se puede administrar intratecalmente a una dosis de 5 mg/m^2 a 75 mg/m^2 una vez al día o una vez cada cuatro días con 30 mg/m^2 cada cuatro días, o intravenosamente de 5 mg/m^2/día a 3 g/m^2/día con 100 mg/m^2/día a 200 mg/m^2/día; decitabina se puede administrar a una dosis de 33 mg/m^2/día a 45 mg/m^2/día o 45 mg/m^2/día; y fludarabina se puede administrar a una dosis de 15 mg/m^2/día a 40 mg/m^2/día, o 25 mg/m^2/día.

La dosis administrada se puede expresar en unidades de mg/m^2/día en las cuales el área superficial del cuerpo del paciente (BSA) se puede calcular en m^2 utilizando varias fórmulas disponibles que utilizan la altura y el peso del paciente. La dosis administrada se puede expresar alternativamente en unidades de mg/día que no toman en

consideración la BSA del paciente. Los expertos en la técnica pueden convertir una unidad en otra basándose en la altura y peso del paciente.

En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es un intervalo de 12 a 1000 mg al día, de 12 a 500 mg al día, de 12 a 450 mg al día, de 12 a 300 mg al día, de 12 a 200 mg al día, de 12 a 100 mg al día, de 12 a 90 mg al día, de aproximadamente 12 a 80 mg al día, de 12 a 70 mg al día, de 15 a 65 mg al día, o de 20 a 60 mg al día. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 12 a 1000 mg al día. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 12 a 500 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 12 a 450 mg al día. Aún en otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 12 a 400 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 12 a 300 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 puede ser de 12 a 200 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 puede ser de 12 a 150 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 12 a 100 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 12 a 90 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 12 a 80 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 12 a 70 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 15 a 65 mg al día. Todavía en otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 20 a 60 mg al día.

En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 12, 18, 20, 25, aproximadamente 27, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 135, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 300, o aproximadamente 450 mg al día. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 en un régimen de combinación es 12, 18, 20, 25, 27, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 75, 90, 100, 125, 135, 150, 175, 200, 225, 250, 300, 450 o 500 mg al día. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 12 mg al día. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 18 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 20 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 25 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 27 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 30 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 35 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 40 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 45 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 50 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 55 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 60 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 75 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 90 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 100 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 125 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 135 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 150 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 175 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 200 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 225 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 250 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 275 mg al día. Todavía en otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 300 mg al día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 350 mg al día. Todavía en otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es 450 mg al día.

En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es un intervalo de 0,2 a 20 mg/kg/día, de 0,2 a 15 mg/kg/día, de 0,2 a 10 mg/kg/día, de 0,2 a 9 mg/kg/día, de 0,2 a 8 mg/kg/día, de 0,2 a 7 mg/kg/día, de 0,2 a 6 mg/kg/día, de 0,2 a 5 mg/kg/día, de 0,2 a 5 mg/kg/día, de 0,2 a 5 mg/kg/día, de 0,2 a 4 mg/kg/día, de 0,2 a 3 mg/kg/día, de 0,2 a 2 mg/kg/día, de 0,2 a aproximadamente 1 mg/kg/día, o de 0,24 mg/kg/día a 9 mg/kg/día.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de AC220 es de 0,2 a 20 mg/kg/día. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 15 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 10 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 9 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 8 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 7 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 6 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 5 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 5 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 4 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 3 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 2 mg/kg/día. En otra realización más, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 1 mg/kg/día. Todavía en otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,24 a 9 mg/kg/día.

La dosis administrada se puede expresar también en unidades distintas de mg/kg/día. Por ejemplo, las dosis para administración parenteral se pueden expresar como mg/m^2/día. Los expertos en la técnica pueden saber fácilmente cómo convertir las dosis de mg/kg/día a mg/m^2/día para una altura o peso dado de un sujeto o para ambos (véase,

www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg/día para un ser humano de 65 kg es aproximadamente igual a 38 mg/m^2/día.

En ciertas realizaciones, el compuesto A se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado de equilibrio, que varía de aproximadamente 0,0,02 a aproximadamente 100 μM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 μM, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 μM, de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 5 μM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 μM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 μM o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 μM. En una realización, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 100 μM. En otra realización, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 5 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 μM. Como se usa en la presente memoria, el término "concentración plasmática en estado de equilibrio" es la concentración alcanzada después de un periodo de administración de un compuesto. Una vez que se ha alcanzado el estado de equilibrio, hay picos y valles menores en la curva de la concentración plasmática del compuesto dependiente del tiempo.

En otra realización más, el compuesto A se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración pico) del compuesto, que varía de aproximadamente 0,0,02 a aproximadamente 100 μM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 μM, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 μM, de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 5 μM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 μM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 μM o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 μM. En una realización, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 100 μM. En otra realización, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 5 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima del compuesto de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 μM.

En otra realización más, el compuesto A se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración valle) del compuesto, que varía de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 10 μM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 μM, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 μM, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 5 μM, aproximadamente 0,6 a aproximadamente 3 μM, de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 3 μM, o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 μM, cuando se administra más de una dosis. En una realización, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 10 μM. En otra realización, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 5 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 3 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 3 μM. En otra realización más, la cantidad del compuesto administrada es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima del compuesto de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 μM.

Todavía en otra realización, el compuesto A se administra en una cantidad suficiente para proporcionar un área bajo la curva (AUC) del compuesto, que varía de aproximadamente 100 a aproximadamente 50.000 ng*h/mL, de

aproximadamente 1000 a aproximadamente 50.000 ng*h/mL, de aproximadamente 1500 a aproximadamente 40.000 ng*h/mL de aproximadamente 2000 a aproximadamente 35.000 ng*h/mL, de aproximadamente 2000 a aproximadamente 35.000 ng*h/mL, de aproximadamente 9000 a aproximadamente 35.000 ng*h/mL, o de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 25.000 ng*h/mL.

Dependiendo de la enfermedad a tratar y de la condición del sujeto, el compuesto AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por las vías de administración oral, parenteral (p. ej. intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección intracistemal o perfusión, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (p. ej., transdérmica o local). El compuesto AC220 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular, solo o junto, en una forma farmacéutica adecuada de dosis unitaria con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración.

En una realización, AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar como una dosis única tal como, p. ej., una inyección en una única embolada, o comprimidos o píldoras orales; o a lo largo del tiempo tal como, p. ej., perfusión continua a lo largo del tiempo o dosis divididas en bolos a lo largo del tiempo.

En una realización, AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar una vez al día (QD), o se pueden dividir en dosis múltiples diarias tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), y cuatro veces al día (QID). Además, la administración puede ser continua, esto es, todos los días, o intermitentemente. El término "intermitente" o "intermitentemente" como se usa en la presente memoria tiene el significado de parar y empezar a intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, administración intermitente del compuesto es administración durante uno a seis días a la semana, administración en ciclos (p. ej., administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, después un período de descanso sin ninguna administración durante una semana), o administración en días alternos.

En ciertas realizaciones, la frecuencia de administración de AC220 está en el intervalo de aproximadamente una dosis diaria a aproximadamente una dosis mensual. En ciertas realizaciones, la administración de AC220 es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces por semana, una vez cada semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas. En una realización, el compuesto AC220 proporcionado en la presente memoria se administra una vez al día. En otra realización, AC220 proporcionado en la presente memoria se administra dos veces al día. En otra realización más, AC220 proporcionado en la presente memoria se administra tres veces al día. Todavía en otra realización, AC220 proporcionado en la presente memoria se administra cuatro veces al día.

En ciertas realizaciones, el compuesto AC220 se administra durante 7 días en un ciclo de 21 días. En ciertas realizaciones, se administra AC220 durante 7 días en un ciclo de 28 días. En ciertas realizaciones, se administra AC220 durante 14 días en un ciclo de 28 días. En ciertas realizaciones, se administra AC220 durante 28 días en un ciclo de 28 días.

En ciertas realizaciones, el compuesto AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día durante aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 21 semanas, o aproximadamente 26 semanas. En ciertas realizaciones, se administra AC220 intermitentemente. En ciertas realizaciones, se administra AC220 intermitentemente en la cantidad de 40 a 450 mg al día. En ciertas realizaciones, se administra AC220 de modo continuo. En ciertas realizaciones, se administra AC220 de modo continuo en la cantidad que varía de 27 mg a 1000 mg al día. En ciertas realizaciones, se administra AC220 de modo continuo en la cantidad que varía de 200 mg a 1000 mg al día. En ciertas realizaciones, se administra AC220 de modo continuo en la cantidad que varía de 200 mg a 675 mg al día. En ciertas realizaciones, se administra AC220 de modo continuo en la cantidad que varía de 200 mg a 450 mg al día. En ciertas realizaciones, se administra AC220 de modo continuo durante 28 días. En ciertas realizaciones, se administra AC220 de modo continuo en la cantidad de 200 mg. En ciertas realizaciones, se administra AC220 de modo continuo en la cantidad de 450 mg. En ciertas realizaciones, se administra AC220 de modo continuo en la cantidad de 675 mg. En ciertas realizaciones, se administra AC220 de modo continuo en la cantidad de 1000 mg.

En una realización, AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran diariamente en una dosis única o en dosis divididas durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, ocho semanas, diez semanas, quince semanas, o veinte semanas, seguido por un periodo de descanso de aproximadamente 1 día a aproximadamente diez semanas. Por ejemplo, los métodos contemplan utilizar ciclos de una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, ocho semanas, diez semanas, quince semanas, o veinte semanas. En otra realización, AC220, o un profármaco, sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran diariamente en una dosis única o en dosis divididas durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, con un periodo de descanso de 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29, o 30 días. En algunas realizaciones, el periodo de descanso es de 14 días. En algunas realizaciones, el periodo de descanso es de 28 días. En una

realización, el periodo de descanso es un periodo que sea suficiente para la recuperación de la médula ósea. La frecuencia, número y duración de los ciclos de administración se puede aumentar o disminuir.

En ciertas realizaciones, la vía de administración de AC220 es independiente de la vía de administración de una segunda terapia. En una realización, se administra AC220 oralmente. En otra realización, se administra AC220 intravenosamente. Por lo tanto, de acuerdo con estas realizaciones, se administra AC220 oralmente o intravenosamente, y la segunda terapia se puede administrar oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposomialmente, por inhalación, vaginalmente, intraocularmente, por administración local mediante catéter o stent, subcutáneamente, intraadiposamente, intraarticularmente, intratecalmente, o en una forma farmacéutica de liberación lenta. En una realización, AC220 y una segunda terapia se administran por el mismo modo de administración, oralmente o por IV. En otra realización, se administra AC220 por un modo de administración, p. ej., por IV, mientras que el segundo agente se administra por otro modo de administración, p. ej., oralmente.

En ciertas realizaciones, la invención que se da a conocer en la presente memoria es para el tratamiento de un ser humano.

En una realización, la enfermedad proliferativa es un tumor. En otra realización, la enfermedad proliferativa es un tumor sólido. En otra realización, la enfermedad proliferativa es cáncer. En otra realización, la enfermedad es un neoplasma hematológico.

En ciertas realizaciones, el cáncer tratable con la invención que se da a conocer en la presente memoria incluye, pero no se limita a, (1) leucemias, que incluyen, pero no se limitan a, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas tales como leucemias mieloblásticas, promielocíticas, mielomonocíticas, monocíticas, eritroleucemias y síndrome mielodisplásico o un síntoma de ellas (tal como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos anillados (RARS), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), preleucemia, y leucemia mielomonocítica crónica (CMML), (2) leucemias crónicas, que incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, y leucemia de células pilosas; (3) policitemia vera; (4) linfomas, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Hodgkin y enfermedad no Hodgkin; (5) mielomas múltiples, que incluyen, pero no se limitan a, mieloma múltiple indolente (smoldering), mieloma no secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario, y plasmacitoma extramedular; (6) macroglobulinemia de Waldenström; (7) gammapatía monoclonal de significado incierto; (8) gammapatía monoclonal benigna; (9) enfermedad de las cadenas pesadas; (10) sarcomas óseos y del tejido conjuntivo, que incluyen, pero no se limitan a, sarcoma de huesos, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma de huesos, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rabdomiosarcoma, y sarcoma sinovial; (11) tumores cerebrales, que incluyen, pero no se limitan a, glioma, astrocitoma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craniofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, y linfoma cerebral primario; (12) cáncer de mama, que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma, carcinoma lobular (de células pequeñas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget, y cáncer de mama inflamatorio; (13) cáncer adrenal, que incluye, pero no se limita a, feocromocitomo y carcinoma adrenocortical; (14) cáncer de tiroides, que incluye, pero no se limita a, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular, y cáncer de tiroides anaplásico; (15) cáncer pancreático, que incluye, pero no se limita a, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina, y tumor carcinoide o tumor de células isletas; (16) cáncer de la hipófisis, que incluye, pero no se limita a, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia, y diabetes insípida; (17) cáncer de ojos, que incluye, pero no se limita a, melanoma ocular tal como melanoma del iris, melanoma coroidal, y melanoma de cuerpos ciliares, y retinoblastoma; (18) cáncer vaginal, que incluye, pero no se limita a, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, y melanoma; (19) cáncer vulvar, que incluye, pero no se limita a, carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma, y enfermedad de Paget; (20) cánceres de cuello de útero, que incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células escamosas, y adenocarcinoma; (21) cáncer uterino, que incluye, pero no se limita a, carcinoma endometrial y sarcoma uterino; (22) cáncer de ovarios, que incluye, pero no se limita a, carcinoma ovárico epitelial, tumor límite, tumor de células germinativas, y tumor estromal; (23) cáncer esofágico, que incluye, pero no se limita a, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma cístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma, y carcinoma de células de avena (células pequeñas); (24) cáncer de estómago, que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma, linfoma maligno fungante (polipoide), ulcerante, disperso superficial, disperso difusamente, liposarcoma, fibrosarcoma, y carcinosarcoma; (25) cáncer de colon; (26) cáncer rectal; (27) cáncer de hígado, que incluye, pero no se limita a, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma; (28) cáncer de la vesícula biliar, que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma; (29) colangiocarcinomas, que incluyen, pero no se limitan a, papilar, nodular, y difuso; (30) cáncer de pulmón, que incluye, pero no se limita a, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, y cáncer de pulmón de

células pequeñas; (31) cáncer testicular, que incluye, pero no se limita a, tumor germinal, seminoma, carcinoma embrionario anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma teratoma, y coriocarcinoma (tumor del saco vitelino); (32) cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, y rabdomiosarcoma; (33) cáncer del pene; (34) cáncer oral, que incluye, pero no se limita a, carcinoma de células escamosas; (35) cáncer basal; (36) cáncer de las glándulas salivares, que incluye, pero no se limita a, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide, y carcinoma quístico adenoide; (37) cáncer de faringe, que incluye, pero no se limita a, cáncer de células escamosas y verrucoso; (38) cáncer de piel, que incluye, pero no se limita a, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de dispersión superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno, y melanoma lentiginoso acral; (39) cáncer de riñón, que incluye, pero no se limita a, cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefroma, fibrosarcoma, y cáncer de células transicionales (pelvis renal y/o uréter); (40) tumor de Wilms; (41) cáncer de vejiga, que incluye, pero no se limita a, carcinoma de células transicionales, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, y carcinosarcoma; y otros cánceres, que incluyen, pero no se limitan a, mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangio-endoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, y adenocarcinomas papilares (Véase Fishman *et al.*, 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia y Murphy *et al.*, 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

En ciertas realizaciones, el cáncer que es tratable con la invención que se da a conocer en la presente memoria incluye, pero no se limita a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (p. ej., cáncer colorrectal), cáncer endometrial, cáncer gástrico, glioma (p. ej., glioblastoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, y cáncer de próstata.

En ciertas realizaciones, el cáncer es un cáncer metastásico, que incluye, pero no se limita a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (p. ej., cáncer colorrectal), cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas), melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma (p. ej., osteosarcoma), cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células escamosas), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, y cáncer uterino. En una realización, el cáncer metastásico es cáncer de mama o cáncer de próstata. En otra realización, el cáncer metastásico es cáncer de mama. En otra realización más, el cáncer metastásico es cáncer de próstata.

En una realización, la leucemia es leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, y leucemia mieloblástica aguda.

En otra realización, la leucemia es leucemia aguda. En una realización, la leucemia aguda es leucemia mielógena aguda (AML). En una realización, la leucemia mielógena aguda es AML indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante M3 [M3V]), leucemia mielomonocítica (M4 o variante M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6), o leucemia megacarioblástica (M7). En otra realización, la leucemia mielógena aguda es AML indiferenciada (M0). En otra realización más, la leucemia mielógena aguda es leucemia mieloblástica (M1). En otra realización más, la leucemia mielógena aguda es leucemia mieloblástica (M2). En otra realización más, la leucemia mielógena aguda es leucemia promielocítica (M3 o variante M3 [M3V]). En otra realización más, la leucemia mielógena aguda es leucemia mielomonocítica (M4 o variante M4 con eosinofilia [M4E]). En otra realización más, la leucemia mielógena aguda es leucemia monocítica (M5). En otra realización más, la leucemia mielógena aguda es eritroleucemia (M6). En otra realización más, la leucemia mielógena aguda es leucemia megacarioblástica (M7). En otra realización más, la leucemia mielógena aguda es leucemia promielocítica. En otra realización más, la leucemia es atribuible a una mutación FLT3 de duplicación en tándem interna (ITD). En otra realización más, la leucemia es atribuible a una mutación puntual FLT3. Todavía en otra realización, la mutación puntual FLT3 es una mutación puntual en el aminoácido D835.

En otra realización, la leucemia aguda es leucemia linfocítica aguda (ALL). En una realización, la leucemia linfocítica aguda es leucemia que se origina en las células blásticas de la médula ósea (células B), en el timo (células T), o en los nódulos linfáticos. La leucemia linfocítica aguda se clasifica según el Esquema de Clasificación Morfológica francés-americano-británico (FAB) como L1 - linfoblastos que parecen maduros (células T o pre-células B), L2 - linfoblastos inmaduros y pleomórficos (diferentes formas) (células T o pre-células B), y L3 - linfoblastos (células B; células de Burkitt). En otra realización, la leucemia linfocítica aguda se origina en las células blásticas de la médula ósea (células B). En otra realización más, la leucemia linfocítica aguda se origina en el timo (células T). En otra realización más, la leucemia linfocítica aguda se origina en los nódulos linfáticos. En otra realización más, la leucemia linfocítica aguda es tipo L1 caracterizado por linfoblastos que parecen maduros (células T o pre-células B). En otra realización más, la leucemia linfocítica aguda es tipo L2 caracterizado por linfoblastos inmaduros y pleomórficos (diferentes formas) (células T o pre-células B). En otra realización más, la leucemia linfocítica aguda es tipo L3 caracterizado por linfoblastos (células B; células de Burkitt).

En otra realización más, la leucemia es leucemia de células T. En una realización, la leucemia de células T es leucemia periférica de células T, leucemia linfoblástica de células T, leucemia cutánea de células T, y leucemia de

células T del adulto. En otra realización, la leucemia de células T es leucemia periférica de células T. En otra realización más, la leucemia de células T es leucemia linfoblástica de células T. En otra realización más, la leucemia de células T es leucemia cutánea de células T. Todavía en otra realización, la leucemia de células T es leucemia de células T del adulto.

En otra realización más, la leucemia es filadelfia positiva. En una realización, la leucemia filadelfia positiva es AML filadelfia positiva, que incluye, pero no se limita a, AML indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante M3 [M3V]), leucemia mielomonocítica (M4 o variante M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6), o leucemia megacarioblástica (M7). En otra realización, la leucemia filadelfia positiva es ALL filadelfia positiva.

Todavía en otra realización, la leucemia es resistente a los fármacos. En una realización, el sujeto ha desarrollado resistencia a los fármacos para la terapia anticáncer. En otra realización, el sujeto ha desarrollado resistencia a los fármacos para un inhibidor de la FLT3 cinasa. En otra realización más, el sujeto ha sido tratado con PKC 412, MLN 578, CEP-701, CT 53518, CT-53608, CT-52923, D-64406, D-65476, AGL-2033, AG1295, AG1296, KN-1022, PKC-412, SU5416, SU5614, SU11248, L-00021649, o CHIR-258. Todavía en otra realización, el sujeto tiene un mutante FLT3 que se activa constitutivamente.

En ciertas realizaciones, el mamífero a ser tratado con uno de los métodos dados a conocer en la presente memoria no ha sido tratado con terapia anticáncer antes de la administración de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, el mamífero a ser tratado con la invención que se da a conocer en la presente memoria ha sido tratado con terapia anticáncer antes de la administración de AC220, o un profármaco, sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

La invención que se da a conocer en la presente memoria incluye tratar a un sujeto sin tener en cuenta la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. También se proporciona en la presente memoria el compuesto de la invención para uso en un método para tratar a un sujeto que ha sufrido cirugía en un intento de tratar la enfermedad o afección en cuestión, así como a uno que no la ha sufrido. Debido a que los sujetos con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento dado a un sujeto particular puede variar, dependiendo de su pronóstico. El clínico experto será capaz de determinar fácilmente sin experimentación indebida, los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de terapia estándar no basada en fármacos que se pueden usar de modo efectivo para tratar a un sujeto individual con cáncer.

Se describe en la presente memoria un método para inhibir el crecimiento de una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de una antraciclina y AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable. La antraciclina puede ser daunorubicina. También se describe en la presente memoria un método para inhibir el crecimiento de una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un inhibidor de la topoisomerasa y AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable. También se describe el inhibidor de la topoisomerasa que puede ser etopósido. También se describe en la presente memoria un método para inhibir el crecimiento de una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido y AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la célula es una célula de mamífero. En ciertas realizaciones, la célula de mamífero es una célula humana. En ciertas realizaciones, la célula es una célula tumoral. En ciertas realizaciones, la célula es una célula tumoral de mamífero. En ciertas realizaciones, la célula es una célula tumoral humana. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa humana. En ciertas realizaciones, la célula tumoral expresa la mutación FLT3 ITD. En ciertas realizaciones, la célula tumoral sobre expresa la proteína FLT3.

En ciertas realizaciones, la célula cancerosa que se puede tratar con la invención que se da a conocer en la presente memoria incluye, pero no se limita a, células de cáncer de vejiga; cáncer de mama; cáncer de cuello de útero; cáncer de colon (p. ej., cáncer colorrectal); cáncer endometrial; cáncer esofágico; cáncer gástrico; glioma (p. ej., glioblastoma); cáncer de cabeza y cuello; cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas); melanoma, mieloma; neuroblastoma; cáncer de ovarios; cáncer pancreático; cáncer de próstata; cáncer renal; sarcoma (p. ej., osteosarcoma); cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células escamosas); cáncer de estómago; cáncer testicular; cáncer de tiroides; cáncer uterino; leucemia, que incluye leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia monoblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia basofílica aguda, panmielosis aguda, sarcoma mieloide, leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y síndromes mielodisplásicos (MDS), y linfoma, que incluye linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Burkitt, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma de células T, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T grandes, linfoma de células asesinas naturales (natural killer o NK), leucemia agresiva de células asesinas naturales, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

En ciertas realizaciones, la célula cancerosa es una célula de cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon (p. ej., cáncer colorrectal), cáncer endometrial, cáncer gástrico, glioma (p. ej., glioblastoma), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer pancreático, o cáncer de próstata.

Como se describe en la presente memoria, la célula puede ser tratada poniendo en contacto la célula con AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; antes de poner en contacto la célula con el inhibidor de la topoisomerasa o antraciclina. En ciertas realizaciones, la célula se trata poniendo en contacto la célula con AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; antes de poner en contacto la célula con el análogo de nucleósido como se proporciona en la presente memoria. En ciertas realizaciones, la célula se trata con el compuesto proporcionado en la presente memoria, aproximadamente 2 días, aproximadamente 1 día, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 60 min, aproximadamente 30 min, o aproximadamente 10 min antes de poner en contacto la célula con el análogo de nucleósido.

Como se describe en la presente memoria, la célula puede ser tratada poniendo en contacto la célula con AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; concurrentemente poniendo en contacto la célula con una antraciclina. Como se describe en la presente memoria, la célula puede ser tratada poniendo en contacto la célula con AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; concurrentemente poniendo en contacto la célula con un inhibidor de la topoisomerasa. En ciertas realizaciones, la célula se trata poniendo en contacto la célula con AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; concurrentemente poniendo en contacto la célula con un análogo de nucleósido: como se proporciona en la presente memoria.

Como se describe en la presente memoria, la célula puede ser tratada poniendo en contacto la célula con AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; después de poner en contacto la célula con una antraciclina. En ciertas realizaciones, la célula se trata poniendo en contacto la célula con AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; después de poner en contacto la célula con un análogo de nucleósido como se proporciona en la presente memoria. Como se describe en la presente memoria, la célula puede ser tratada poniendo en contacto la célula con AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; después de poner en contacto la célula con un inhibidor de la topoisomerasa. En ciertas realizaciones, la célula se trata con el compuesto AC220 proporcionado en la presente memoria, aproximadamente 2 días, aproximadamente 1 día, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 60 min, aproximadamente 30 min, o aproximadamente 10 min después de poner en contacto la célula con el análogo de nucleósido, el inhibidor de la topoisomerasa o la antraciclina. En una realización, el análogo de nucleósido es AZA, o citarabina.

La inhibición de crecimiento celular puede ser medida, p. ej., contando el número de células puestas en contacto con los compuestos de interés, comparando la proliferación celular con células por otra parte idénticas pero no puestas en contacto con los compuestos, o determinando el tamaño del tumor que engloba las células. El número de células, así como el tamaño de las células, se puede evaluar fácilmente utilizando cualquier método conocido en la técnica (p. ej., exclusión de azul tripano y recuento de células, medida de la incorporación de ^{3}H-timidina a DNA naciente en una célula). La viabilidad de la célula se puede medir también utilizando una medida de ensayo fluorométrico, por ejemplo, CellTiter-Blue™.

E. Dosificación de combinación de AC220 y segundos agentes

Los métodos descritos en la presente memoria comprenden administrar el compuesto AC220, o una de sus sales, en combinación con uno o más segundos agentes activos para el tratamiento del cáncer. En una realización, el segundo agente se selecciona de azacitidina (AZA), citarabina (Ara-C o AraC), o una combinación de estas. Los segundos agentes proporcionados en la presente memoria se pueden administrar antes de, concurrentemente con, o posteriormente a la administración de compuesto AC220, o una de sus sales. En algunas realizaciones, el segundo agente se puede administrar subcutáneamente o intravenosamente. En ciertas realizaciones, el segundo agente se administra subcutáneamente. En ciertas realizaciones, el segundo agente se administra intravenosamente.

En ciertas realizaciones, la invención que se da a conocer en la presente memoria comprende administrar AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con citarabina y uno o más segundos agentes activos seleccionados de daunorubicina y etopósido.

Como se describen en la presente memoria, los métodos pueden comprender administrar AC220 y/o una sal, profármaco, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más segundos agentes activos seleccionados de daunorubicina y etopósido. En ciertas realizaciones, la invención que se da a conocer en la presente memoria comprende administrar AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con citarabina.

En ciertas realizaciones, el régimen de combinación se puede administrar repetitivamente si fuera necesario, por ejemplo, hasta que el paciente se encuentre con una enfermedad estable o una regresión, o hasta que el paciente sufra el empeoramiento de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Por ejemplo, enfermedad estable para los tumores sólidos generalmente significa que el diámetro perpendicular de lesiones medibles no ha aumentado un 25 % o más desde la última medida. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 2000, 92, 205-216. La enfermedad estable o su falta se determina por métodos conocidos en la técnica tales como la evaluación de síntomas del paciente, examen físico, visualización del tumor del que se han tomado imágenes utilizando barrido de rayos X, CAT, PET, o MRI y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

En ciertas realizaciones, el régimen de combinación se administra al sujeto durante un largo período de tiempo, que varía de 1 día a aproximadamente 12 meses, de 2 días a aproximadamente 6 meses, de 3 días a aproximadamente 5 meses, de 3 días a aproximadamente 4 meses, de 3 días a aproximadamente 12 semanas, de 3 días a aproximadamente 10 semanas, de 3 días a aproximadamente 8 semanas, de 3 días a aproximadamente 6 semanas, de 3 días a aproximadamente 5 semanas, de 3 días a aproximadamente 4 semanas, de 3 días a aproximadamente 3 semanas, de 3 días a aproximadamente 2 semanas, o de 3 días a aproximadamente 10 días.

En ciertas realizaciones, el régimen de combinación se administra en un ciclo de 21 días. En ciertas realizaciones, el régimen de combinación se administra en un ciclo de 28 días. En ciertas realizaciones, el régimen de combinación se administra en un ciclo mensual.

En ciertas realizaciones, el régimen de combinación se administra cíclicamente al sujeto. La terapia cíclica incluye la administración del régimen de combinación proporcionado en la presente memoria durante un período de tiempo, seguido de un descanso durante un período de tiempo, y repitiendo esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de la resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

Consecuentemente, en una realización, el régimen de combinación proporcionado en la presente memoria se administra diariamente durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, ocho semanas, diez semanas, quince semanas, o veinte semanas, seguido por un período de descanso de aproximadamente 1 día a aproximadamente diez semanas. Por ejemplo, los métodos contemplan utilizar ciclos de una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, ocho semanas, diez semanas, quince semanas, o veinte semanas. En otra realización, el régimen de combinación proporcionado en la presente memoria se administra diariamente durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, o seis semanas con un período de descanso de 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29 o 30 días. En ciertas realizaciones, el período de descanso es de 14 días. En ciertas realizaciones, el período de descanso es de 28 días. En una realización, el período de descanso es un período que sea suficiente para la recuperación de la médula ósea. La frecuencia, número y duración de los ciclos de administración se puede aumentar o disminuir.

Como se usa en la presente memoria, el término "régimen de combinación" incluye el uso de más de una terapia (p. ej., uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso del término "régimen de combinación" no restringe el orden en el que las terapias (p. ej., agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran al sujeto. Una primera terapia (p. ej., AC220) se puede administrar antes de (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), concomitantemente con, o posteriormente a (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico tal como la antraciclina o el inhibidor de la topoisomerasa descrito aquí) al sujeto. Se contempla también en la presente memoria la triple terapia (p. ej., citarabina o tioguanina como una tercera terapia).

En ciertas realizaciones, el compuesto AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran al sujeto antes de la administración de un análogo de nucleósido proporcionado en la presente memoria. En ciertas realizaciones, AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran al sujeto aproximadamente 7 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 3 días, 2 días, aproximadamente 1 día, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 60 min, aproximadamente 30 min, aproximadamente 10 min antes de la administración de un análogo de nucleósido proporcionado en la presente memoria. En ciertas realizaciones, AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran al sujeto aproximadamente 2 días antes de la administración del análogo de nucleósido proporcionado en la presente memoria. En ciertas realizaciones, AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran al sujeto aproximadamente 1 día antes de la administración de un análogo de nucleósido proporcionado en la presente memoria. En ciertas realizaciones, AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran al sujeto el mismo día que la administración de un análogo de nucleósido proporcionado en la presente memoria.

Como se describe en la presente memoria, el compuesto AC220 o una sal solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar al sujeto antes de la administración de un inhibidor de la topoisomerasa. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 7 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 3 días, 2 días, aproximadamente 1 día, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 60 min, aproximadamente 30 min, aproximadamente 10 min antes de la administración de un inhibidor de la topoisomerasa. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 2 días antes de la administración de un inhibidor de la topoisomerasa. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 1 día antes de la administración de un inhibidor de la topoisomerasa. Como se describe en la presente memoria AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto el mismo día que la administración de un inhibidor de la topoisomerasa.

Como se describe en la presente memoria, el compuesto AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar al sujeto antes de la administración de una antraciclina. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 7 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 2 días, aproximadamente 1 día, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 60 min, aproximadamente 30 min, aproximadamente 10 min antes de la administración de una antraciclina. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 2 días antes de la administración de una antraciclina. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 1 día antes de la administración de una antraciclina.

En ciertas realizaciones, el compuesto AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran al sujeto después de la administración de un análogo de nucleósido como se proporciona en la presente memoria. En ciertas realizaciones, AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran al sujeto aproximadamente 7 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 3 días, 2 días, aproximadamente 1 día, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 60 min, aproximadamente 30 min, aproximadamente 10 min después de la administración de un análogo de nucleósido como se proporciona en la presente memoria. En ciertas realizaciones, AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran al sujeto aproximadamente 2 días después de la administración de un análogo de nucleósido como se proporciona en la presente memoria. En ciertas realizaciones, AC220 o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administran al sujeto aproximadamente 1 día después de la administración de un análogo de nucleósido como se proporciona en la presente memoria.

Como se describe en la presente memoria, el compuesto AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar al sujeto después de la administración de un inhibidor de la topoisomerasa. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 7 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 3 días, 2 días, aproximadamente 1 día, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 60 min, aproximadamente 30 min, aproximadamente 10 min después de la administración de un inhibidor de la topoisomerasa. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 2 días después de la administración de un inhibidor de la topoisomerasa. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 1 día después de la administración de un inhibidor de la topoisomerasa.

Como se describe en la presente memoria, el compuesto AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; se pueden administrar al sujeto después de la administración de una antraciclina. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 7 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 2 días, aproximadamente 1 día, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 60 min, aproximadamente 30 min, aproximadamente 10 min después de la administración de una antraciclina. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 2 días después de la administración de una antraciclina. Como se describe en la presente memoria, AC220 o una sal, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar al sujeto aproximadamente 1 día después de la administración de una antraciclina.

En ciertas realizaciones, el compuesto AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran al sujeto concurrentemente con la administración de un análogo de nucleósido como se proporciona en la presente memoria.

En cada realización dada a conocer en la presente memoria, la invención puede comprender además una etapa de diagnóstico para determinar el nivel de expresión de la proteína FLT3 en las células del tumor. En una realización, la etapa de diagnóstico se realiza antes de la administración del régimen de combinación proporcionado en la presente memoria. Si el sujeto tiene un tumor con FLT3 sobreexpresada, se administra entonces el régimen de combinación proporcionado en la presente memoria. En otra realización, la etapa de diagnóstico se lleva a cabo a lo largo del tratamiento.

En cada realización dada a conocer en la presente memoria, la invención puede comprender además una etapa de diagnóstico para determinar el nivel de expresión de la proteína FLT3 en las células del tumor. En una realización, la etapa de diagnóstico se realiza antes de la administración de los compuestos. En otra realización, la etapa de diagnóstico se realiza durante el tratamiento.

En cada realización dada a conocer en la presente memoria, la invención puede comprender además una etapa de diagnóstico para medir los niveles de proteína FLT3 fosforilada en las células del tumor o en las células blásticas. En una realización, la etapa de diagnóstico se realiza antes de la administración de los compuestos. En otra realización, la etapa de diagnóstico se realiza durante el tratamiento.

En cada realización dada a conocer en la presente memoria, la invención puede comprender además una etapa de diagnóstico para determinar la presencia de la mutación FLT3 ITD en las células del tumor o en las células blásticas. En una realización, la etapa de diagnóstico se realiza antes de la administración de los compuestos. En otra realización, la etapa de diagnóstico se realiza durante el tratamiento.

La invención que se da a conocer en la presente memoria puede comprender además administrar otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad descrita aquí.

En ciertas realizaciones, la invención dada a conocer en la presente memoria puede comprender además independientemente la etapa de administrar un agente terapéutico adicional. Los agentes terapéuticos adicionales que se pueden usar en combinación con el régimen de combinación en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, cirugía, terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferones, interleucina, y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar algunos efectos adversos (p. ej., antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, que incluyen, pero no se limitan a, anti-metabolitos (p. ej., 5-fluoro-uracilo, metotrexato, fludarabina), agentes antimicrotúbulos (p. ej., alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel, docetaxel), agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, melfalan, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosourea e hidroxiurea), agentes de platino (p. ej. cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216, CI-973), antraciclinas (p. ej., doxorubicina), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina, idarubicina, adriamicina, daunorubicina), inhibidores de la topoisomerasa (p. ej., etopósido, camptotecinas) o cualquier otro agente citotóxico, (estramustina fosfato, prednimustina), hormonas o agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales de hormonas, inhibidores de las cinasas, y tratamiento de radiación. Para una exposición más completa de las terapias actualizadas contra el cáncer, véase , http://www.nci.nih.gov/, una lista de los fármacos de oncología aprobados por la FDA en http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm, y The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999.

En ciertas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales que se pueden usar en combinación con el régimen de combinación de la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, tioguanina, factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), gemtuzumab ozogamicina, vinblastina, gemcitabina, mitomicina, bevacizumab y etopósido.

Los regímenes de combinación dados a conocer en la presente memoria también se pueden proporcionar como un artículo de fabricación utilizando materiales de envasado bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, p. ej., las patentes de Estados Unidos números 5.323.907; 5.052.558; y 5.033.252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, láminas de blister, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y para el modo de administración y tratamiento que se pretende.

i) Combinación de AC220 y AZA

En una realización, el compuesto AC220 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran oralmente en combinación con la administración subcutánea o intravenosa de AZA, utilizando uno cualquiera de los niveles de dosis -3, -2, - 1 o 0 seleccionados de una de las Tablas 1A a 1G que siguen:

Tabla 1A:

Nivel de dosis -3	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -2	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 300 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 450 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días, en un ciclo de tratamiento

Tabla 1B:

Nivel de dosis -3	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 90 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -2	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 300 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días, en un ciclo de tratamiento

Tabla 1C:

Nivel de dosis -3	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -2	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 300 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 450 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento

Tabla 1D:

Nivel de dosis -3	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 90 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -2	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento

Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 300 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento

Tabla 1E:

Nivel de dosis -3	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 60 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -2	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 90 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento

Tabla 1F:

Nivel de dosis -3	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 60 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -2	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 90 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -1	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis 0	50 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento

Tabla 1G:

Nivel de dosis -3	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 60 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -2	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 90 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA durante 7 días y 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días, en un ciclo de tratamiento

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AZA durante 7 días consecutivos antes de la administración de compuesto AC220 durante 14 días consecutivos. En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 durante 14 días consecutivos antes de la administración de AZA durante 7 días consecutivos. En otra realización más, para un ciclo de tratamiento, se administra AZA durante los primeros 7 días consecutivos y se administra AC220 durante los primeros 14 días consecutivos. En otra realización más, para un ciclo de tratamiento, se administra AZA durante los primeros 7 días consecutivos y se administra AC220 durante los primeros 28 días consecutivos. En otra realización más, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 durante 28 días consecutivos y se administra AZA durante 7 días consecutivos se solapan con la administración de AC220. En otra realización, se administra AZA los días 1 al 7 y se administra AC220 los días 1 al 14, de un ciclo de tratamiento. En otra realización, se administra AZA los días 1 al 7 y se administra AC220 los días 1 al 28, de un ciclo de tratamiento. En otra realización, se administra AZA los días 1 al 7 y se administra AC220 los días 8 al 21, de un ciclo de tratamiento. En otra realización más, se administra AC220 los días 1 al 14 y se administra AZA los días 15 al 21, de un ciclo de tratamiento. En otra realización, el ciclo de tratamiento es de 28 días, 29 días, 30 días o 31 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento es de cualquier duración de tiempo de 4 semanas a 6 semanas de duración.

En otra realización específica, para un ciclo de tratamiento, la presente terapia de combinación comprende una administración oral de AC220 utilizando un régimen seleccionado del grupo que consiste en:

A. 60 mg/día de AC220 los días 1 al 14,

B. 60 mg/día de AC220 los días 1 al 28,

C. 90 mg/día de AC220 los días 1 al 14,

D. 90 mg/día de AC220 los días 1 al 28,

E. 135 mg/día de AC220 los días 1 al 14,

F. 135 mg/día de AC220 los días 1 al 28,

G. 200 mg/día de AC220 los días 1 al 14,

H. 200 mg/día de AC220 los días 1 al 28,

I. 300 mg/día de AC220 los días 1 al 14,

J. 300 mg/día de AC220 los días 1 al 28,

K. 450 mg/día de AC220 los días 1 al 14, y

L. 450 mg/día de AC220 los días 1 al 28;

y una administración subcutánea o intravenosa de AZA utilizando un régimen seleccionado del grupo que consiste en:

I. 100 mg/m^2/día durante 5 días,

II. 100 mg/m^2/día los días 1 al 5,

III. 75 mg/m^2/día durante 7 días,

IV. 75 mg/m^2/día los días 1 al 7,

V. 75 mg/m^2/día durante 5 días,

VI. 75 mg/m^2/día los días 1 al 5,

VII. 75 mg/m^2/día durante 5 días seguido por 2 días de descanso, seguido después por 2 días adicionales,

VIII. 75 mg/m^2/día los días 1 al 5 seguido por descanso los días 6 y 7 seguido por 75 mg/m^2/día los días 8 y 9,

IX. 50 mg/m^2/día durante 7 días,

X. 50 mg/m^2/día los días 1 al 7,

XI. 50 mg/m^2/día q.o.d. (en días alternos) durante los primeros 14 días,

XII. 50 mg/m^2/día los días 1, 3, 5, 7, 9, 11 y 13,

XIII. 50 mg/m^2/día durante 5 días,

XIV. 50 mg/m^2/día los días 1 al 5,

XV. 50 mg/m^2/día durante 5 días seguido por 2 días de descanso, seguido después por 5 días adicionales de 50 mg/m^2/día,

XVI. 50 mg/m^2/día los días 1 al 5 seguido por descanso los días 6 y 7 seguido por 50 mg/m^2/día los días 8-13,

XVII. 50 mg/m^2/día durante 5 días seguido por 2 días de descanso, seguido después por 4 días adicionales de 50 mg/m^2/día,

XVIII. 50 mg/m^2/día los días 1 al 5 seguido por descanso los días 6 y 7 seguido por 50 mg/m^2/día los días 8-12,

XIX. 37,5 mg/m^2/día durante 7 días,

XX. 37,5 mg/m^2/día los días 1 al 7,

XXI. 8 mg/m^2/día durante 5 días,

XXII. 8 mg/m^2/día los días 1 al 5,

XXIII. 75 mg/m^2/día durante 5 días,

XXIV. 75 mg/m^2/día durante los primeros 5 días consecutivos,

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

En otra realización específica, el régimen de combinación comprende una administración oral de AC220 utilizando un régimen seleccionado del grupo que consiste en:

A. 60 mg/día de AC220 los días 1 al 14,

B. 60 mg/día de AC220 los días 1 al 28,

C. 90 mg/día de AC220 los días 1 al 14,

D. 90 mg/día de AC220 los días 1 al 28,

E. 135 mg/día de AC220 los días 1 al 14,

F. 135 mg/día de AC220 los días 1 al 28,

G. 200 mg/día de AC220 los días 1 al 14,

H. 200 mg/día de AC220 los días 1 al 28,

I. 300 mg/día de AC220 los días 1 al 14,

J. 300 mg/día de AC220 los días 1 al 28,

K. 450 mg/día de AC220 los días 1 al 14, y

L. 450 mg/día de AC220 los días 1 al 28;

y una administración oral de AZA utilizando un régimen seleccionado del grupo que consiste en:

aa. Una dosis calculada para administrar el 100 % de la exposición subcutánea (AUC) los días 1 al 7,

bb. 100 mg los días 1 al 7,

cc. 120 mg los días 1 al 7,

dd. 180 mg los días 1 al 7,

ee. 240 mg los días 1 al 7,

ff. 200 mg los días 1 al 7,

gg. 300 mg los días 1 al 7,

hh. 360 mg los días 1 al 7,

ii. 420 mg los días 1 al 7,

jj. 480 mg los días 1 al 7,

kk. 540 mg los días 1 al 7,

ll. 600 mg los días 1 al 7,

mm. 660 mg los días 1 al 7,

nn. 720 mg los días 1 al 7,

oo. 780 mg los días 1 al 7,

pp. 840 mg los días 1 al 7,

qq. 900 mg los días 1 al 7,

rr. 960 mg los días 1 al 7,

ss. 1000 mg los días 1 al 7,

tt. 1020 mg los días 1 al 7,

uu. 1080 mg los días 1 al 7,

w. 1140 mg los días 1 al 7, y

ww. 1200 mg los días 1 al 7;

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente durante 14 días, y se administra AZA subcutáneamente o intravenosamente diariamente a 50 mg/m^2 o 75 mg/m^2, durante los primeros 7 días.

ii) Combinación de AC220 y citarabina

En una realización, para un ciclo de tratamiento, el régimen de combinación comprende una administración oral de AC220 utilizando un régimen seleccionado del grupo que consiste en:

A. 12 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

B. 20 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

C. 25 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

D. 50 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

E. 60 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

F. 75 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

G. 90 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

H. 100 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

I. 125 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

J. 135 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

K. 200 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

L. 225 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

M. 250 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

N. 300 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

y una administración intravenosa o subcutánea de régimen de citarabina seleccionado del grupo que consiste en:

i. 5 mg/m^2/día de citarabina durante 7-25 días,

ii. 5 mg/m^2/día de citarabina durante 10-14 días,

iii. 10 mg/m^2/día de citarabina durante 7-14 días,

iv. 10 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

v. 10 mg/m^2/día de citarabina durante 10 días,

vi. 20 mg/m^2/día de citarabina durante 7 -25 días,

vii. 20 mg/m^2/día de citarabina durante 10 -14 días,

viii. 20 mg/m^2/día de citarabina durante 10 días,

ix. 20 mg/m^2/día de citarabina durante 14 días,

x. 20 mg/m^2/día de citarabina durante 21 días,

xi. 5-30 mg/m^2/día de citarabina durante 1-4 semanas,

xii. 100 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

xiii. 150 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

xiv. 200 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

xv. 100-200 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

xvi. 1 g/m^2/día de citarabina durante 7 días,

xvii. 1 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

xviii. 1 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

xix. 1 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

xx. 1 g/m^2/día de citarabina durante 7 días,

xxi. 1,5 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

xxii. 1,5 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

xxiii. 2 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

xxiv. 2 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

xxv. 2 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

xxvi. 2 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

xxvii. 2 g/m^2/día de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

xxviii. 4 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

xxix. 3 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

xxx. 3 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

xxxi. 3 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

xxxii. 3 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

xxxiii. 3 g/m^2 de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

xxxiv. 3 g/m^2 de citarabina para 8 dosis cada 12 horas,

xxxv. 3 g/m^2/día de citarabina para 6 dosis cada 12 horas,

xxxvi. 3 g/m^2 de citarabina cada 12 horas durante los días 1, 3 y 5,

xxxvii. 3 g/m^2/día de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

xxxviii. 1 g/m^2 de citarabina cada 12 horas durante los días 1, 3 y 5,

xxxix. 6 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

xl. 20 mg/día de citarabina durante 10 días, y

xli. 40 mg/día de citarabina durante 10 días,

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, el régimen de combinación comprende una administración oral de AC220 utilizando un régimen seleccionado del grupo que consiste en:

A. 60 mg/día de AC220 durante 14 días,

B. 60 mg/día de AC220 durante 28 días,

C. 60 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

D. 90 mg/día de AC220 durante 14 días,

E. 90 mg/día de AC220 durante 28 días,

F. 90 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

G. 135 mg/día de AC220 durante 14 días,

H. 135 mg/día de AC220 durante 28 días,

I. 135 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

J. 200 mg/día de AC220 durante 14 días,

K. 200 mg/día de AC220 durante 28 días,

L. 200 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

M. 300 mg/día de AC220 durante 14 días,

N. 300 mg/día de AC220 durante 28 días,

O. 300 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

P. 450 mg/día de AC220 durante 14 días,

Q. 450 mg/día de AC220 durante 28 días; y

R. 450 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

y una administración intravenosa o subcutánea de régimen de citarabina seleccionado del grupo que consiste en:

xlii. 5 mg/m^2/día de citarabina durante 7-25 días,

xliii. 5 mg/m^2/día de citarabina durante 10-14 días,

xliv. 10 mg/m^2/día de citarabina durante 7-14 días,

xlv. 10 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

xlvi. 10 mg/m^2/día de citarabina durante 10 días,

xlvii. 20 mg/m^2/día de citarabina durante 7 -25 días,

xlviii. 20 mg/m^2/día de citarabina durante 10 -14 días,

xlix. 20 mg/m^2/día de citarabina durante 10 días,

l. 20 mg/m^2/día de citarabina durante 14 días,

li. 20 mg/m^2/día de citarabina durante 21 días,

lii. 5-30 mg/m^2/día de citarabina durante 1-4 semanas,

liii. 100 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

liv. 150 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

lv. 200 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

lvi. 100-200 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

lvii. 1 g/m^2/día de citarabina durante 7 días,

lviii. 1 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

lix. 1 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

lx. 1 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

lxi. 1 g/m^2/día de citarabina durante 7 días,

lxii. 1,5 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

lxiii. 1,5 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

lxiv. 2 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

lxv. 2 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

lxvi. 2 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

lxvii. 2 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

lxviii. 2 g/m^2/día de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

lxix. 4 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

lxx. 3 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

lxxi. 3 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

lxxii. 3 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

lxxiii. 3 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

lxxiv. 3 g/m^2 de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

lxxv. 3 g/m^2 de citarabina para 8 dosis cada 12 horas,

lxxvi. 3 g/m^2/día de citarabina para 6 dosis cada 12 horas,

lxxvii. 3 g/m^2 de citarabina cada 12 horas durante los días 1, 3 y 5,

lxxviii. 3 g/m^2/día de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

lxxix. 1 g/m^2 de citarabina cada 12 horas durante los días 1, 3 y 5,

lxxx. 6 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

lxxxi. 20 mg/día de citarabina durante 10 días, y

lxxxii. 40 mg/día de citarabina durante 10 días,

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

En otra realización, el régimen de combinación comprende además una administración intravenosa de una antraciclina utilizando un régimen seleccionado del siguiente grupo:

ia: 45 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

ib: 50 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

ic: 60 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

id: 45-60 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

ie: 70 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

if: 12 mg/m^2/día de idarubicina durante 3 días,

ig: 8 mg/m^2/día de idarubicina durante 2 días, y

ig: 12 mg/m^2/día de mitoxantrona durante 3 días;

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

En otra realización, el régimen de combinación de AC220 y citarabina comprende además una administración intravenosa de etopósido utilizando un régimen seleccionado del siguiente grupo:

i. 50-100 mg/m^2/día de etopósido durante cinco días;

ii. 50-100 mg/m^2/día de etopósido durante los días 1 al 5;

iii. 5-100 mg/m^2/día de etopósido durante tres días;

iv. 5-100 mg/m^2/día de etopósido durante tres días;

v. 50-100 mg/m^2/día de etopósido durante los días 1 al 5;

vi. 35 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

vii. 40 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

viii. 45 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

ix. 50 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

x. 35 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

xi. 40 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

xii. 45 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días; y

xiii. 50 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente. En otra realización, el régimen de combinación de AC220 y citarabina comprende además una administración intravenosa de etopósido utilizando un régimen seleccionado del siguiente grupo:

i. 50-150 mg/m^2/día de etopósido durante cinco días;

ii. 50-150 mg/m^2/día de etopósido durante los días 1 al 5; y

iii. 150 mg/m^2/día de etopósido durante cinco días;

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

En una realización, se administra citarabina diariamente por perfusión continua de 24 horas. En otra realización, se administra citarabina cada 12 horas por perfusión intravenosa durante 1 a 2 horas. En otra realización, se administra citarabina dos veces al día subcutáneamente. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina un día sí y otro no durante un total de 3 días de administración. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina un día sí y otro no durante un total de 4 días de administración. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1, 3 y 5. En otra realización más, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1, 3, 5 y 7.

En una realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina durante los primeros 7 días consecutivos, se administra una antraciclina durante 3 días consecutivos solapada con la administración de citarabina y se administra AC220 durante 14 días consecutivos siguiendo la terminación de la administración de citarabina y de antraciclina. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina durante los primeros 7 días consecutivos, se administra una antraciclina durante 3 días consecutivos solapada con la administración de citarabina y se administra AC220 durante 14 días consecutivos, una semana después de terminar la administración de citarabina y de

antraciclina. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina durante los primeros 7 días consecutivos, se administra una antraciclina durante 3 días consecutivos solapada con la administración de citarabina y se administra AC220 durante 14 días consecutivos, dos semanas después de terminar la administración de citarabina y de antraciclina. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra AC220 durante los primeros 14 días consecutivos, se administra citarabina durante 7 días consecutivos después de terminar la administración de AC220 y se administra una antraciclina durante 3 días solapada con la administración de citarabina. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra AC220 durante los primeros 28 días consecutivos, se administra citarabina durante 7 días consecutivos después de terminar los 14 días de administración de AC220 y se administra una antraciclina durante 3 días solapada con la administración de citarabina.

En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina durante los primeros 7 días consecutivos, se administra una antraciclina durante 3 días consecutivos solapada con la administración de citarabina y se administra AC220 durante los primeros 28 días consecutivos. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina durante los primeros 7 días consecutivos, se administra una antraciclina durante 3 días consecutivos solapada con la administración de citarabina y se administra AC220 durante los primeros 14 días consecutivos. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1 al 7 y se administra una antraciclina los días 1 al 3 y se administra AC220 los días 1 al 14. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1 al 7 y se administra una antraciclina los días 1 al 3 y se administra AC220 los días 1 al 28. En una realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1 al 7 y se administra una antraciclina los días 1 al 3 y se administra AC220 los días 4 al 17. En una realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1 al 7 y se administra una antraciclina los días 1 al 3 y se administra AC220 los días 4 al 21. En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1 al 7 y se administra una antraciclina los días 1 al 3 y se administra AC220 los días 4 al 28. En una realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1 al 7 y se administra una antraciclina los días 1 al 3 y se administra AC220 los días 4 al 28. En una realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1 al 7 y se administra una antraciclina los días 1 al 3 y se administra AC220 los días 4 al 35. En una realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1, 3, y 5, y se administra AC220 los días 6 al 28.

En otra realización, en un ciclo de tratamiento, se administra citarabina los días 1 al 7 y se administra una antraciclina los días 1 al 3 y se administra AC220 los días 8 al 21. En otra realización, se administra citarabina los días 1 al 7 y se administra una antraciclina los días 1 al 3 y se administra AC220 los días 1 al 7 y 15 al 21. En una realización, se administra la citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día o 200 mg/m^2/día. En una realización, la antraciclina es daunorubicina. En otra realización, la daunorubicina se administra intravenosamente a 60 mg/m^2/día. En otra realización más, se administra AC220 oralmente a dosis de 12 mg/m^2/día, 20 mg/m^2/día, 25 mg/m^2/día, 40 mg/m^2/día, 50 mg/m^2/día, 60 mg/m^2/día, 75 mg/m^2/día, 90 mg/m^2/día, 100 mg/m^2/día, 125 mg/m^2/día, 135 mg/m^2/día, 150 mg/m^2/día, o 200 mg/m^2/día.

En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 1 al 14 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 1 al 28 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización más, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 1 al 7 y los días 15 al 21 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 4 al 28 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 8 al 21 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 4 al 35 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3.

En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 1 al 14 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 1 al 28 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización más, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 1 al 7 y los días 15 al 21 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 35.

En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 1 al 14 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina

intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 1 al 28 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización más, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 1 al 7 y los días 15 al 21 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 4 al 35.

En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 1 al 14 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 1 al 28 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En otra realización más, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 1 al 7 y días 15 a 21 y se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3. En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 35.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 8 al 21.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 100 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 28.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 200 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 200 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 21. En una realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 35. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 8 al 21. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 8 al 22.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 200 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 135 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 4 al 21. En una realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 35. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 8 al 21. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 8 al 22.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 200 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 90 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 21. En una realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 35. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 8 al 21. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 8 al 22.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 200 mg/m^2/día los días 1 al 7 y se administra daunorubicina intravenosamente a 60 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 60 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 4 al 21. En una realización, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 4 al 35. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 8 al 21. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 60 mg/día los días 8 al 22.

En una realización, se administra AC220 a una dosis de 60 mg/m^2/día, 90 mg/m^2/día, 135 mg/m^2/día, o 200 mg/m^2/día.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 3 g/m^2 durante 3 horas cada 12 horas los días 1, 3 y 5, y se administra AC220 oralmente durante de aproximadamente 14 días a aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 los días 1 al 14. En una realización, se administra AC220 los días 1 al 28. En una realización, se administra AC220 los días 4 al 17. En una realización, se

administra AC220 los días 4 al 21. En una realización, se administra AC220 los días 4 al 31. En una realización, se administra AC220 los días 4 al 35. En una realización, se administra AC220 los días 6 al 28. En una realización, se administra AC220 los días 6 al 33. En una realización, se administra AC220 los días 8 al 21. En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 3 g/m^2 durante 3 horas cada 12 horas los días 1, 3 y 5, y se administra AC220 oralmente los días 8 al 21. En una realización, se administra AC220 a una dosis de 60 mg/m^2/día, 90 mg/m^2/día, 135 mg/m^2/día, o 200 mg/m^2/día. En una realización, se administra AC220 a una dosis de 12 mg/m^2/día, 20 mg/m^2/día, 25 mg/m^2/día, 40 mg/m^2/día, 50 mg/m^2/día, 60 mg/m^2/día, 75 mg/m^2/día, 90 mg/m^2/día, 100 mg/m^2/día, 125 mg/m^2/día, 135 mg/m^2/día, 150 mg/m^2/día, o 200 mg/m^2/día.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 3 g/m^2 cada 12 horas los días 1, 3 y 5, y se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 6 al 28.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 1 g/m^2 cada 12 horas los días 1, 3 y 5, y se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 6 al 28.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 3 g/m^2/día durante 3 o 4 días y se administra AC220 oralmente a 90 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 6 al 28. En otra realización, se administra la citarabina los días 1, 3 y 5. En otra realización, se administra la citarabina los días 1, 3, 5 y 7.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 3 g/m^2/día durante 3 o 4 días y se administra AC220 oralmente a 135 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 6 al 28. En otra realización, se administra la citarabina los días 1, 3 y 5.

En otra realización, se administra la citarabina los días 1, 3, 5 y 7. En una realización específica, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 3 g/m^2/día durante 3 o 4 días y se administra AC220 oralmente a 200 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 6 al 28. En otra realización, se administra la citarabina los días 1, 3 y 5. En otra realización, se administra la citarabina los días 1, 3, 5 y 7.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente durante 14 días, se administra idarubicina intravenosamente a 12 mg/m^2 durante 1 hora diariamente los días 1, 2, y 3, se administra citarabina intravenosamente como perfusión continua a 1,5 g/m^2 durante 24 horas diariamente los días 1 al 4, y se administra solumedrol a 50 mg o se administra dexametasona intravenosamente a 10 mg diariamente durante 3-4 días con citarabina (días 1 a 4). En ciertas realizaciones, se administra AC220 a una dosis de 75 mg/m^2/día, 100 mg/m^2/día, 125 mg/m^2/día, o 150 mg/m^2/día.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 1,5 g/m^2/día los días 1 al 4 y se administra idarubicina intravenosamente a 12 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 90 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 1 al 14. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 21. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 28.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 1,5 g/m^2/día los días 1 al 4 y se administra idarubicina intravenosamente a 12 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 135 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 1 al 14. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 4 al 21. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 4 al 28.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 1,5 g/m^2/día los días 1 al 4 y se administra idarubicina intravenosamente a 12 mg/m^2/día los días 1 al 3 y se administra AC220 oralmente a 200 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 1 al 14. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 21. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 28.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 2 g/m^2/día durante 6 días y se administra AC220 oralmente a 90 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 6 al 28.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 2 g/m^2/día durante 6 días y se administra AC220 oralmente a 135 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 6 al 28.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 2 g/m^2/día durante 6 días y se administra AC220 oralmente a 200 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 6 al 28.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra AC220 oralmente diariamente durante hasta 4 semanas, se administra idarubicina intravenosamente a 8 mg/m^2 durante 1 hora diariamente durante 2 días, se administra citarabina intravenosamente a 1,5 g/m^2 durante 24 horas diariamente durante 3 días, y se administra solumedrol a 50-100 mg o se administra dexametasona intravenosamente a 10 mg diarios durante 3 días con citarabina (días 1 a 3). En ciertas realizaciones, se administra AC220 a una dosis de 75 mg/m^2/día, 100 mg/m^2/día, 125 mg/m^2/día, o 150 mg/m^2/día.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 0,75 g/m^2/día los días 1 al 3 y se administra idarubicina intravenosamente a 8 mg/m^2/día los días 1 y 2 y se administra AC220 oralmente a 90 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 1 al 14. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 21. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 90 mg/día los días 4 al 33.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 0,75 g/m^2/día los días 1 al 3 y se administra idarubicina intravenosamente a 8 mg/m^2/día los días 1 y 2 y se administra AC220 oralmente a 135 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 1 al 14. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 4 al 21. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 135 mg/día los días 4 al 33.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 0,75 g/m^2/día los días 1 al 3 y se administra idarubicina intravenosamente a 8 mg/m^2/día los días 1 y 2 y se administra AC220 oralmente a 200 mg/día durante aproximadamente 14 hasta aproximadamente 32 días. En una realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 1 al 14. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 21. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 28. En otra realización, se administra AC220 oralmente a 200 mg/día los días 4 al 33.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra idarubicina intravenosamente a 12 mg/m^2 los días 1, 3, y 5, se administra citarabina intravenosamente como perfusión continua a 100 mg/m^2 los días 1 al 7, se administra AC220 oralmente a una dosis de 200 mg/día los días 4-21. En una realización, el ciclo de tratamiento comprende además administrar ácido transretinoico total (ATRA) a una dosis de 45 mg/m^2 los días 6-8 y 15 mg/m^2 los días 9-21.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra citarabina intravenosamente a 3 g/m^2 cada 12 horas los días 1-3, y se administra AC220 oralmente a una dosis de 200 mg/día los días 3-21. En una realización, el ciclo de tratamiento comprende además administrar ácido transretinoico total (ATRA) a una dosis de 15 mg/m^2 los días 4-21.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra etopósido intravenosamente a 150 mg/m^2/día los días 1-5, se administra citarabina intravenosamente a 1000 mg/m^2/día dados cada 12 horas los días 1 al 5, se administra AC220 oralmente diariamente los días 5-28, y se administra metotrexato intratecalmente a una dosis de 8 mg, 10 mg, 12 mg, o 15 mg el día 0. En una realización, se administra AC220 a una dosis de 75 mg/m^2/día, 100 mg/m^2/día, 125 mg/m^2/día, o 150 mg/m^2/día.

En una realización, para un ciclo de tratamiento, se administra etopósido intravenosamente a 150 mg/m^2/día los días 1-5, se administra citarabina intravenosamente a 1000 mg/m^2/día dados cada 12 horas los días 1 al 5, se administra AC220 oralmente diariamente los días 5-28, y se administra citarabina intratecalmente a una dosis de 30 mg, 50 mg, o 70 mg el día 0.

iii) Combinación de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 y clofarabina (ejemplo de referencia)

El compuesto de la fórmula estructural (I) como se ha descrito anteriormente, o una sal, solvato, éster y/o profármaco del mismo puede comprender AC220; y el análogo de nucleósido puede comprender clofarabina.

Para un ciclo de tratamiento, el régimen de combinación puede comprender una administración oral de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 utilizando un régimen seleccionado del grupo que consiste en:

A. 60 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días,

B. 60 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días,

C. 90 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días,

D. 90 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días,

E. 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días,

F. 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días,

G. 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días,

H. 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días,

I. 300 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días,

J. 300 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días,

K. 450 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días, y

L. 450 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días;

y una administración intravenosa de régimen de clofarabina seleccionado del grupo que consiste en:

ii. 10 mg/m^2/día de clofarabina durante 5 días,

iia. 15 mg/m^2/día de clofarabina durante 5 días,

iib. 20 mg/m^2/día de clofarabina durante 5 días,

iic. 22,5 mg/m^2/día de clofarabina durante 5 días,

iid. 30 mg/m^2/día de clofarabina durante 5 días,

iie. 40 mg/m^2/día de clofarabina durante 5 días, y

iif. 52 mg/m^2/día de clofarabina durante 5 días,

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

El régimen de combinación puede comprender además una administración intravenosa de citarabina utilizando un régimen seleccionado del siguiente grupo:

iiia. 1 g/m^2/día de citarabina durante 5 días

iiib. 1 g/m^2/día de citarabina durante 7 días,

iiic. 1,5 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

iiid. 1,5 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

iiie. 2 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

iiif. 2 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

iiig. 2 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

iiih. 2 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

iiii. 3 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

iiij. 3 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

iiik. 3 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

iiil. 3 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

iiim. 4 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

iiin. 4 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

iiio. 4 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

iiip. 4 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

iiiq. 6 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

iiir. 6 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

iiis. 6 g/m^2/día de citarabina durante 5 días, y

iiit. 6 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

El régimen de combinación de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 y clofarabina puede comprender además una administración intravenosa de una antraciclina utilizando un régimen seleccionado del siguiente grupo:

ia: 45 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

ib: 50 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

ic: 60 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

id: 45-60 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

ie: 70 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

if: 12 mg/m^2/día de idarubicina durante 3 días, y

ig: 12 mg/m^2/día de mitoxantrona durante 3 días;

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

En un ciclo de tratamiento, se puede administrar clofarabina intravenosamente a 40 mg/m^2/día durante los primeros 5 días consecutivos y se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) o AC220 oralmente a 200 mg/día durante 14 días consecutivos después de terminar la administración de clofarabina. En un ciclo de tratamiento, se puede administrar clofarabina intravenosamente a 52 mg/m^2/día durante los primeros 5 días consecutivos y se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) o AC220 oralmente a 200 mg/día durante 14 días consecutivos después de terminar la administración de clofarabina.

En un ciclo de tratamiento, se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) o AC220 oralmente a 200 mg/día durante 14 días consecutivos y se puede administrar clofarabina intravenosamente a 40 mg/m^2/día durante 5 días consecutivos después de terminar la administración de un compuesto de la fórmula (I) o de AC220. En un ciclo de tratamiento, se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) o AC220 oralmente a 200 mg/día durante 14 días consecutivos y se puede administrar clofarabina intravenosamente a 52 mg/m^2/día durante 5 días consecutivos después de terminar la administración de un compuesto de la fórmula (I) o de AC220.

En un ciclo de tratamiento, se puede administrar clofarabina intravenosamente a 40 mg/m^2/día durante los primeros 5 días consecutivos y se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) o AC220 oralmente a 200 mg/día durante los primeros 14 días consecutivos. En un ciclo de tratamiento, se puede administrar clofarabina intravenosamente a 40 mg/m^2/día durante los primeros 5 días consecutivos y se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) o AC220 oralmente a 200 mg/día durante los primeros 28 días consecutivos. En un ciclo de tratamiento, se puede administrar clofarabina intravenosamente a 52 mg/m^2/día durante los primeros 5 días consecutivos y se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) o AC220 oralmente a 200 mg/día durante los primeros 14 días consecutivos. En un ciclo de tratamiento, se puede administrar clofarabina intravenosamente a 52 mg/m^2/día durante los primeros 5 días consecutivos y se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) o AC220 oralmente a 200 mg/día durante los primeros 28 días consecutivos.

Para un ciclo de tratamiento, se puede administrar AC220 oralmente durante 14 días, y se puede administrar clofarabina diariamente a 10 mg/m^2, 15 mg/m^2, 20 mg/m^2, 25 mg/m^2, o 30 mg/m^2, durante los primeros 5 días.

iv) Combinación de AC220 y cladribina (ejemplo de referencia)

El compuesto de la fórmula estructural (I) como se ha descrito antes, o una sal, solvato, éster y/o profármaco del mismo puede comprender AC220; y el análogo de nucleósido puede comprender cladribina.

Como se describe en la presente memoria, para un ciclo de tratamiento, el régimen de combinación comprende una administración oral de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 utilizando un régimen seleccionado del grupo que consiste en:

A. 60 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días,

B. 60 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días,

C. 90 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días,

D. 90 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días,

E. 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días,

F. 135 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días,

G. 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días,

H. 200 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días,

I. 300 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días,

J. 300 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días,

K. 450 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 14 días, y

L. 450 mg/día de un compuesto de la fórmula (I) o AC220 durante 28 días;

y una administración intravenosa de régimen de cladribina seleccionado del grupo que consiste en:

ii. 0,09 mg/kg/día de cladribina durante 7 días,

iia. 12 mg/m^2/día de cladribina durante 5 días,

iib. 0,15 mg/kg/día de cladribina durante 5 días,

iic. 5,6 mg/m^2/día de cladribina durante 5 días,

iid. 0,875 mg/kg/día de cladribina durante 2 días,

iie. 0,875 mg/kg/día de cladribina durante 4 días,

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

Como se describe en la presente memoria, se puede administrar la cladribina por inyección subcutánea a una dosis de 1,5 mg/m^2 tres veces al día durante 7 días.

El régimen de combinación puede comprender además una administración intravenosa de citarabina utilizando un régimen seleccionado del siguiente grupo:

iiia. 1 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

iiib. 1 g/m^2/día de citarabina durante 7 días,

iiic. 1,5 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

iiid. 1,5 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

iiie. 2 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

iiif. 2 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

iiig. 2 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

iiih. 2 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

iiii. 3 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

iiij. 3 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

iiik. 3 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

iiil. 3 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

iiim. 4 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

iiin. 4 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

iiio. 4 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

iiip. 4 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

iiiq. 6 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

iiir. 6 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

iiis. 6 g/m^2/día de citarabina durante 5 días, y

iiit. 6 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

Como se describe en la presente memoria, el régimen de combinación puede comprender un compuesto de la fórmula (I) o AC220 y clofarabina y puede comprender además la administración de una antraciclina utilizando un régimen conocido por los expertos en la técnica.

v) Combinación de AC220 y etopósido (ejemplo de referencia)

Se describe también en la presente memoria el segundo agente etopósido y la dosis de etopósido de aproximadamente 10 mg/m^2 a aproximadamente 150 mg/m^2, de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 120 mg/m^2, o de aproximadamente 30 mg/m^2 a 100 mg/m^2. La dosis de etopósido puede ser aproximadamente 35 mg/m^2. La dosis de etopósido puede ser aproximadamente 50 mg/m^2. La dosis de etopósido puede ser aproximadamente 100 mg/m^2. La dosis de etopósido puede ser aproximadamente 50 a 100 mg/m^2 al día durante 5 días. La dosis de etopósido puede ser aproximadamente 35 mg/m^2 al día durante 4 días. La dosis de etopósido puede ser aproximadamente 50 mg/m^2 al día durante 5 días. La dosis de etopósido puede ser aproximadamente 100 mg/m^2 al día los días 1, 3 y 5. La administración de etopósido puede ser una vez al día durante 5 días, mientras que la administración de AC220 puede tener lugar una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas. La administración de etopósido puede ser una vez al día los días 1, 3 y 5, mientras que la administración de AC220 puede tener lugar una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas. La administración de etopósido puede ser una vez al día durante 4 días, mientras que la administración de AC220 puede tener lugar una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas.

La administración de etopósido se puede hacer por perfusión intravenosa, bolo intravenoso, inyección en embolada o inyección subcutánea.

Para un ciclo de tratamiento, el etopósido se puede administrar durante tres, cuatro o cinco días antes de la administración de AC220. Para un ciclo de tratamiento, el etopósido se puede administrar durante tres, cuatro o cinco días que se solapan con la administración de AC220.

Los métodos de tratamiento del cáncer pueden comprender administrar desde aproximadamente 60 mg/día de AC220 y aproximadamente 35 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 90 mg/día de AC220 y aproximadamente 35 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 135 mg/día de AC220 y aproximadamente 35 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 200 mg/día de AC220 y aproximadamente 35 mg/m^2 de etopósido; o aproximadamente 450 mg/día de AC220 y aproximadamente 35 mg/m^2 de etopósido.

Los métodos de tratamiento del cáncer pueden comprender administrar desde aproximadamente 60 mg/día de AC220 y aproximadamente 35 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 90 mg/día de AC220 y aproximadamente 35 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 135 mg/día de AC220 y aproximadamente 35 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 200 mg/día de AC220 y aproximadamente 35 mg/m^2 de etopósido; o aproximadamente 450 mg/día de AC220 y aproximadamente 35 mg/m^2 de etopósido.

Los métodos de tratamiento del cáncer pueden comprender administrar desde aproximadamente 60 mg/día de AC220 y aproximadamente 50 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 90 mg/día de AC220 y aproximadamente 50 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 135 mg/día de AC220 y aproximadamente 50 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 200 mg/día de AC220 y aproximadamente 50 mg/m^2 de etopósido; o aproximadamente 450 mg/día de AC220 y aproximadamente 50 mg/m^2 de etopósido.

Los métodos de tratamiento del cáncer pueden comprender administrar desde aproximadamente 60 mg/día de AC220 y aproximadamente 100 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 90 mg/día de AC220 y aproximadamente 100 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 135 mg/día de AC220 y aproximadamente 100 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 200 mg/día de AC220 y aproximadamente 100 mg/m^2 de etopósido; o aproximadamente 450 mg/día de AC220 y aproximadamente 100 mg/m^2 de etopósido.

Los métodos de tratamiento del cáncer pueden comprender administrar desde aproximadamente 60 mg/día de AC220 y aproximadamente 150 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 90 mg/día de AC220 y aproximadamente

150 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 135 mg/día de AC220 y aproximadamente 150 mg/m^2 de etopósido; aproximadamente 200 mg/día de AC220 y aproximadamente 150 mg/m^2 de etopósido; o aproximadamente 450 mg/día de AC220 y aproximadamente 150 mg/m^2 de etopósido.

Como se describe en la presente memoria, el régimen de combinación, para un ciclo de tratamiento, puede comprender una administración oral de AC220 utilizando un régimen seleccionado de:

A. 60 mg/día de AC220 durante 14 días,

B. 60 mg/día de AC220 durante 28 días,

C. 90 mg/día de AC220 durante 14 días,

D. 90 mg/día de AC220 durante 28 días,

E. 135 mg/día de AC220 durante 14 días,

F. 135 mg/día de AC220 durante 28 días,

G. 200 mg/día de AC220 durante 14 días,

H. 200 mg/día de AC220 durante 28 días,

I. 300 mg/día de AC220 durante 14 días,

J. 300 mg/día de AC220 durante 28 días,

K. 450 mg/día de AC220 durante 14 días, y

L. 450 mg/día de AC220 durante 28 días;

y una administración intravenosa de etopósido utilizando un régimen seleccionado del siguiente grupo:

i. 50-100 mg/m^2/día de etopósido durante cinco días;

ii. 50-100 mg/m^2/día de etopósido durante los días 1 al 5;

iii. 5-100 mg/m^2/día de etopósido durante tres días;

iv. 5-100 mg/m^2/día de etopósido durante tres días;

v. 150 mg/m^2/día de etopósido durante los días 1 al 5;

vi. 150 mg/m^2/día de etopósido durante 5 días;

vii. 35 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

viii. 40 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

ix. 45 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

x. 50 mg/m^2/día de etopósido durante cuatro días;

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

Como se describe en la presente memoria, el régimen de combinación, para un ciclo de tratamiento, puede comprender una administración oral de AC220 utilizando un régimen seleccionado de:

A. 25 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

B. 25 mg/día de AC220 durante 23 días,

C. 50 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

D. 50 mg/día de AC220 durante 23 días,

E. 75 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

F. 75 mg/día de AC220 durante 23 días,

G. 100 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

H. 100 mg/día de AC220 durante 23 días,

I. 125 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

J. 125 mg/día de AC220 durante 23 días,

K. 150 mg/día de AC220 durante 14-32 días,

L. 150 mg/día de o AC220 durante 23 días;

M. 200 mg/día de AC220 durante 14-32días,

N. 200 mg/día de AC220 durante 23 días;

y una administración intravenosa de etopósido utilizando un régimen seleccionado del siguiente grupo:

i. 50-150 mg/m^2/día de etopósido durante cinco días; y

ii. 150 mg/m^2/día de etopósido durante cinco días;

y una administración intravenosa de citarabina utilizando un régimen seleccionado del siguiente grupo:

a. 1 g/m^2/día de citarabina durante 5 días

b. 1 g/m^2/día de citarabina durante 7 días,

c. 1,5 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

d. 1,5 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

e. 2 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

f. 2 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

g. 2 g/m^2/día de citarabina durante 5 días, y

h. 2 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente. La citarabina y el etopósido se pueden administrar ambos los días 1 al 5 y el AC220 se administra los días 5-28. La citarabina y el etopósido se pueden administrar ambos los días 1 al 5 y el AC220 se administra los días 6-28. La citarabina y el etopósido se pueden administrar ambos los días 1 al 5 y el AC220 se administra los días 6-19.

vi) Combinación de AC220 y daunorubicina (ejemplo de referencia)

Como se describe también en la presente memoria, el segundo agente puede ser daunorubicina y la dosis de daunorubicina de aproximadamente 10 mg/m^2 a aproximadamente 100 mg/m^2, de aproximadamente 10 mg/m^2 a aproximadamente 60 mg/m^2, de aproximadamente 10 mg/m^2 a aproximadamente 50 mg/m^2, de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 50 mg/m^2, o de aproximadamente 20 mg/m^2 a 45 mg/m^2. La dosis de daunorubicina puede ser aproximadamente 25 mg/m^2. La dosis de daunorubicina puede ser aproximadamente 30 mg/m^2. La dosis de daunorubicina puede ser aproximadamente 45 mg/m^2. La dosis de daunorubicina puede ser aproximadamente 60 mg/m^2. La administración de daunorubicina puede ser una vez al día los días 1, 2 y 3, mientras que la administración de AC220 puede tener lugar una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas. La administración de daunorubicina puede ser una vez al día los días 1, y 2, mientras que la administración de AC220 puede tener lugar una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas. La administración de daunorubicina puede ser una vez al día el día 1, mientras que la administración de AC220 puede tener lugar una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas. La administración de daunorubicina se puede hacer por perfusión intravenosa, bolo intravenoso, inyección en embolada o inyección subcutánea.

Para un ciclo de tratamiento, la antraciclina se puede administrar durante tres días antes de la administración de AC220. Para un ciclo de tratamiento, la antraciclina se puede administrar durante tres días que se solapan con la administración de AC220. Para un ciclo de tratamiento, la antraciclina se puede administrar durante tres días después de la administración de AC220.

Como se describe en la presente memoria, los métodos de tratamiento del cáncer pueden comprender administrar desde aproximadamente 60 mg/día de AC220 y aproximadamente 25 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 90 mg/día de AC220 y aproximadamente 25 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 135 mg/día de AC220 y aproximadamente 25 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 200 mg/día de AC220 y aproximadamente 25

mg/m^2 de daunorubicina; o aproximadamente 450 mg/día de AC220 y aproximadamente 25 mg/m^2 de daunorubicina.

Como se describe en la presente memoria, los métodos de tratamiento del cáncer pueden comprender administrar desde aproximadamente 60 mg/día de AC220 y aproximadamente 30 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 90 mg/día de AC220 y aproximadamente 30 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 135 mg/día de AC220 y aproximadamente 30 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 200 mg/día de AC220 y aproximadamente 30 mg/m^2 de daunorubicina; o aproximadamente 450 mg/día de AC220 y aproximadamente 30 mg/m^2 de daunorubicina.

Como se describe en la presente memoria, los métodos de tratamiento del cáncer pueden comprender administrar desde aproximadamente 60 mg/día de AC220 y aproximadamente 45 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 90 mg/día de AC220 y aproximadamente 45 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 135 mg/día de AC220 y aproximadamente 45 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 200 mg/día de AC220 y aproximadamente 45 mg/m^2 de daunorubicina; o aproximadamente 450 mg/día de AC220 y aproximadamente 45 mg/m^2 de daunorubicina.

Como se describe en la presente memoria, los métodos de tratamiento del cáncer pueden comprender administrar desde aproximadamente 60 mg/día de AC220 y aproximadamente 60 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 90 mg/día de AC220 y aproximadamente 60 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 135 mg/día de AC220 y aproximadamente 60 mg/m^2 de daunorubicina; aproximadamente 200 mg/día de AC220 y aproximadamente 45 mg/m^2 de daunorubicina; o aproximadamente 450 mg/día de AC220 y aproximadamente 60 mg/m^2 de daunorubicina.

El régimen de combinación, para un ciclo de tratamiento, puede comprender una administración oral de AC220 utilizando un régimen seleccionado de:

A. 60 mg/día de AC220 durante 14 días,

B. 60 mg/día de AC220 durante 28 días,

C. 90 mg/día de AC220 durante 14 días,

D. 90 mg/día de AC220 durante 28 días,

E. 135 mg/día de AC220 durante 14 días,

F. 135 mg/día de AC220 durante 28 días,

G. 200 mg/día de AC220 durante 14 días,

H. 200 mg/día de AC220 durante 28 días,

I. 300 mg/día de AC220 durante 14 días,

J. 300 mg/día de AC220 durante 28 días,

K. 450 mg/día de AC220 durante 14 días, y

L. 450 mg/día de AC220 durante 28 días;

y una administración intravenosa de una antraciclina utilizando un régimen seleccionado del siguiente grupo:

i: 45 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

ii: 50 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

iii: 60 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

iv: 45-60 mg/m^2/día de daunorubicina durante 3 días,

en donde el régimen de combinación se administra simultáneamente, concurrentemente, separadamente o secuencialmente.

F. Ejemplos de programas de dosificación de AC220 y segundos agentes

En ciertas realizaciones, el compuesto AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los segundos agentes proporcionados en la presente memoria se pueden administrar según cualquier programa considerado adecuado por los expertos en la técnica. Se proporcionan en esta sección ejemplos de pautas posológicas de

AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con los segundos agentes que se pueden poner en práctica en la invención dada a conocer en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, el compuesto AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los segundos agentes se administran en ciclos. En ciertas realizaciones, AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los segundos agentes se administran en al menos un ciclo. En ciertas realizaciones, AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los segundos agentes se administran en al menos dos ciclos. En ciertas realizaciones, AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los segundos agentes se administran en al menos tres ciclos. En ciertas realizaciones, AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los segundos agentes se administran en al menos cuatro ciclos. En ciertas realizaciones cada ciclo es de al menos 28 días. En una realización, el segundo agente es citarabina. En una realización, el segundo agente es AZA.

En ciertas realizaciones, la dosis inicial de AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra antes de la administración del segundo agente. En ciertas realizaciones, la dosis inicial de AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra inmediatamente antes de la administración del segundo agente. En ciertas realizaciones, la administración del segundo agente se inicia 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24, o 32 horas o 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días después de la administración de AC220, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24, o 32 horas o 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días después de terminar la administración de AC220 y/o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, la dosis inicial de AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra después de la administración del segundo agente. En ciertas realizaciones, la dosis inicial de AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra inmediatamente después de la administración del segundo agente. En ciertas realizaciones, la administración de AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se inicia 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24, o 32 horas o 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días después de la administración del segundo agente, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24, o 32 horas o 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días después de terminar la administración del segundo agente.

G. Población de pacientes

En ciertas realizaciones, AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los segundos agentes proporcionados en la presente memoria se pueden administrar a cualquier paciente de cáncer considerado adecuado por un experto en la técnica.

En una realización, la invención dada a conocer en la presente memoria es para el tratamiento de un paciente que ha sido recidivante o refractario a una terapia de cáncer anterior. En ciertas realizaciones, el paciente es recidivante después de una primera, segunda, tercera o posterior terapia de cáncer.

En ciertas realizaciones, el paciente tiene 60 años o más y es recidivante después de una terapia de cáncer de primera línea. En ciertas realizaciones, el paciente tiene 18 años o más y es recidivante o refractario después de una terapia de cáncer de segunda línea. En ciertas realizaciones, el paciente tiene 18 años o más y es recidivante o refractario después de una terapia de cáncer de tercera línea o posterior. En ciertas realizaciones, el paciente tiene 60 años o más y es refractario a una terapia de cáncer de primera línea. En ciertas realizaciones, el paciente tiene 70 años o más y no ha sido tratado previamente. En ciertas realizaciones, el paciente tiene 70 años o más y es inelegible y/o es improbable que se beneficie de la terapia de cáncer.

En ciertas realizaciones, los pacientes no tratados previamente que son inelegibles y/o que es improbable que se beneficien de la terapia de cáncer incluyen pacientes que tienen al menos uno de los siguientes factores adversos: MDS (síndrome mielodisplásico) previo, citogenética desfavorable en el diagnóstico, estado funcional ECOG (Grupo Oncológico Cooperativo del Este) 1, 2 o 3, o ≥75 años de edad.

En ciertas realizaciones, el paciente es

a) de 60 años o más y recidivante después de terapia de cáncer de primera línea,

b) de 60 años o más y es refractario a una terapia de cáncer de primera línea,

c) de 18 años o más y es recidivante o refractario después de terapia de cáncer de segunda línea, o

d) de 70 años o más y no ha sido tratado previamente, el cual es inelegible y/o es improbable que se beneficie de la terapia de cáncer.

En ciertas realizaciones, el paciente es recidivante después de terapia de cáncer de tercera línea o de un tratamiento de rescate.

En ciertas realizaciones, el paciente tiene 60, 65, 70, 75, 80, 85 años o más y es recidivante después de una terapia de cáncer de primera línea. En ciertas realizaciones, el paciente tiene 60, 65, 70, 75, 80, 85 años o más y es refractario a una terapia de cáncer de primera línea. En ciertas realizaciones, el paciente tiene 18, 20, 25, 30, 35, 40,

45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 años o más y es recidivante después de una terapia de cáncer de segunda línea. En ciertas realizaciones, el paciente tiene 70, 75, 80, 85 años o más y no ha sido tratado previamente el cual es inelegible y/o es improbable que se beneficie de la terapia de cáncer.

En ciertas realizaciones, los pacientes no tratados previamente que son inelegibles y/o que es improbable que se beneficien de la quimioterapia incluyen pacientes que tienen al menos uno de los siguientes factores adversos: MDS (síndrome mielodisplásico) previo, citogenética desfavorable en el diagnóstico, estado funcional ECOG (Grupo Oncológico Cooperativo del Este) 2, o ≥ 75 años de edad.

En algunas realizaciones, el paciente se trata basándose en la puntuación del estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) del paciente para la leucemia. El estado funcional ECOG se puede puntuar en una escala de 0 a 5, con el 0 indicando asintomático; el 1 indicando sintomático pero completamente ambulante; el 2 indicando sintomático y <50 % en cama durante el día; el 3 indicando sintomático y >50 % en cama, pero no postrado en cama; el 4 indicando postrado en cama; y el 5 indicando muerte. En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación de estado funcional ECOG de 0, 1, 2 o 3. En otras realizaciones, el paciente tiene una puntuación de estado funcional ECOG de 0, 1 o 2. En otras realizaciones, el paciente tiene una puntuación de estado funcional ECOG de 1 o 2. En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación de estado funcional ECOG de 2 o 3. En otras realizaciones, el paciente tiene una puntuación de estado funcional ECOG de 2.

En ciertas realizaciones, la invención dada a conocer en la presente memoria comprende administrar el compuesto al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas después de la comida. En ciertas realizaciones, se administra el compuesto aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 horas antes de la comida. En ciertas realizaciones, se administra el compuesto al menos aproximadamente 2 horas después de la comida y aproximadamente 1 hora o más antes de la comida.

En ciertas realizaciones, la invención dada a conocer en la presente memoria engloba el tratamiento de un sujeto sin tener en cuenta la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. Se proporciona además en la presente memoria el compuesto de la invención para uso en un método para tratar a un sujeto que ha sufrido cirugía en un intento de tratar la enfermedad o afección en cuestión, así como a uno que no la ha sufrido. Debido a que los sujetos con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento dado a un sujeto particular puede variar, dependiendo de su pronóstico. El clínico experto será capaz de determinar fácilmente sin experimentación indebida, agentes secundarios específicos, tipos de cirugía, y tipos de terapia estándar no basada en fármacos que se puedan usar efectivamente para tratar a un sujeto individual con cáncer.

En ciertas realizaciones, la invención que se da a conocer en la presente memoria se usa para tratar a pacientes fuertemente pretratados. Un paciente fuertemente pretratado se define como un paciente que ha sido tratado previamente, por ejemplo, con tres o más de tres cursos de una terapia de cáncer. En ciertas realizaciones, el paciente fuertemente pretratado ha sido tratado con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 regímenes de tratamiento con terapia de cáncer. El paciente fuertemente pretratado podría ser pretratado por cualquier régimen de terapia de cáncer considerado adecuado por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, los pacientes fuertemente pretratados han sido tratados previamente con uno o más inhibidores de FLT3, por ejemplo, CEP701, PKC412, MLN-518, sunitinib y sorafenib.

En ciertas realizaciones, la invención dada a conocer en la presente memoria se usa para tratar a los pacientes mínimamente pretratados. Los pacientes, que no han sido tratados previamente o que han sido tratados pero no se consideran fuertemente pretratados, son pacientes mínimamente pretratados.

En ciertas realizaciones, el paciente es de 65 años o más joven con AML o MDS recientemente diagnosticados.

En ciertas realizaciones, el paciente tiene 18 años o más con AML recientemente diagnosticada que presenta una mutación FLT3-ITD. En ciertas realizaciones, el paciente tiene 18 años o más con AML recientemente diagnosticada que presenta una mutación FLT3-ITD estratificada por NPM1.

En ciertas realizaciones, el paciente tiene 18 años o más con alto riesgo de MDS, CMML o AML, en el que ha fallado la terapia anterior. En ciertas realizaciones, la terapia anterior con un agente hipometilante y/o con lenalidomida ha fallado en el paciente con MDS. En ciertas realizaciones, en el paciente con AML ha fallado cualquier terapia de inducción anterior o el paciente ha recaído después de la terapia anterior. En ciertas realizaciones, el paciente con MDS ha recibido terapia con un agente hipometilante y ha evolucionado a AML, a pesar de cualquier terapia anterior para la AML. En ciertas realizaciones, el paciente no ha recibido ninguna terapia previa y no es un candidato para recibir terapia estándar.

En ciertas realizaciones, el paciente tiene 18 años o más, con CBF-AML recientemente diagnosticada.

En ciertas realizaciones, el paciente cumple los siguientes criterios:

1. está diagnosticado de 1) AML (definición según clasificación de la OMS de >/= 20 % de blastos), o 2) MDS de riesgo intermedio-2 o de alto riesgo (definido por la clasificación de la IPSS);

2. tiene 15 a 65 años de edad;

3. el paciente tiene enfermedad recidivante o refractaria o enfermedad secundaria no tratada, en ciertas realizaciones, el paciente no ha sido expuesto previamente a un inhibidor de FLT3;

4. estado funcional ECOG ≤2

5. función orgánica normal

En ciertas realizaciones, el paciente no ha recibido ninguna quimioterapia (excepto hidrea) para AML o MDS. En ciertas realizaciones, el paciente ha recibido agentes hipometilantes para MDS previo y transfusiones, factores de crecimiento hematopoyético o vitaminas.

En ciertas realizaciones, el paciente cumple los siguientes criterios:

1. El paciente tiene alto riesgo de recaída, cuyos criterios son:

   a) mutaciones FLT3 ITD o D835, (b) cariotipos complejos (al menos 3 anormalidades distintas) (c) una CRp o CRi, (d) en segunda o más CR (remisión completa)

2.) El paciente no es un candidato para HCT (trasplante de células hematopoyéticas) alogénico

3.) El paciente está en CR, CRp, o CRi menos de 1 semana antes de la iniciación de la terapia

4.) El paciente tiene bilirrubina y creatinina séricas cada una < 2 mg/dl

5.) El paciente no tiene prolongación de QTc

6.) El paciente (a) no tiene otras enfermedades que pudieran limitar la esperanza de vida a < 1 año o impedir el cumplimiento de la terapia con AC220, (b) no tiene infección por el VIH y (c) no ha recibido previamente AC220.

En ciertas realizaciones, el paciente tiene 18 años o más y cumple los siguientes criterios:

1. El paciente tiene MDS, CMML o AML, y en él ha fallado la terapia previa.

   a. En el paciente con MDS ha fallado la terapia previa con un agente hipometilante y/o con lenalidomida.

   b. En el paciente con AML ha fallado cualquier terapia previa de inducción o ha habido recaída después de la terapia previa.

   c. El paciente con MDS ha recibido terapia con un agente hipometilante y ha evolucionado a AML.

   d. El paciente no ha recibido ninguna terapia previa y no es un candidato para recibir la terapia estándar.

2. Estado funcional ECOG ≤ 2

3. Función adecuada hepática (bilirrubina ≤ 2 mg/dl) y renal (creatinina ≤ 2 mg/dl).

En ciertas realizaciones, el paciente está entre 1 a 21 años de edad. En ciertas realizaciones, el paciente está diagnosticado con AML recidivante/refractaria, ALL o leucemia aguda de linaje ambiguo y cumple los siguientes criterios:

1. el paciente tiene AML o leucemia con linaje ambiguo y tiene > 5 % de blastos en la médula ósea;

2. el paciente con ALL tiene una médula con M3 (blastos de médula >25 %);

3. el paciente con ALL tiene reordenamiento del gen MLL o hiperdiploide > 50 cromosomas;

4. los pacientes con tratamiento relacionado con AML (t-AML) son elegibles, con la condición de que cumplan todos los demás criterios de elegibilidad.

H. Composiciones farmacéuticas

La invención dada a conocer en la presente memoria utiliza composiciones farmacéuticas que contienen AC220 y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes o adyuvantes, o en combinación con un segundo agente. En ciertas realizaciones, el segundo agente, por ejemplo, citarabina o AZA, se administra como composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables están descritos en las solicitudes de patentes de Estados Unidos números US 2007/0232604, US 2009/0123418, US

2009/0131426 y solicitud provisional de Estados Unidos No. 61/243.977. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un excipiente o vehículo que controla la no liberación. En otra realización, las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un excipiente o vehículo que controla la liberación y al menos un excipiente o vehículo que controla la no liberación. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria son composiciones secadas por pulverización.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas comprenden AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como un ingrediente activo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, cada uno de los cuales se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil-β-ciclodextrina, manitol, glicolato sódico de almidón (EXPLOTAB®), ácido cítrico, PEG400, PEG6000, polivinilpirrolidona (PVP), polioxilglicéridos de lauroilo (GELUCIRE® 44/14, Gattefosse Corp., Paramus, N.J.), PLURONIC® F68, dióxido de silicio, y agua. PLURONIC® F68 (conocido también como Poloxámero 188) es copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas comprenden AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, e hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD). En ciertas realizaciones, la composición que contiene HPBCD se formula como una solución acuosa, que se obtiene añadiendo una solución acuosa de HPBCD a una concentración deseada a la cantidad apropiada de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para conseguir la concentración final del compuesto, incluyendo, pero sin limitarse a, concentraciones finales de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 50, o aproximadamente 100 mg/mL. En una realización, la composición de HPBCD contiene aproximadamente 5 % de HPBCD. En otra realización, la HPBCD composición contiene aproximadamente 22 % HPBCD. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica contiene 2, 3, o 5 mg/mL de AC220, o un profármaco, sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en HPBCD al 5 %. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica contiene 1, 3, o 10 mg/mL de un compuesto de AC220, o un profármaco, sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en HPBCD al 22 %. Ejemplos de composiciones farmacéuticas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Componente	Formulación Ia (2 mg/mL de preparación)	Formulación Ib (5 mg/mL de preparación)
AC220 en vial (mg)	50 mg	50 mg
HPBCD (stock al 5 %, recientemente preparado)	25 mL	10 mL

En otra realización más, la composición farmacéutica de AC220 se reconstituye con una solución acuosa que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, antes de la administración. En una realización, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la composición farmacéutica comprende AC220 en un vial. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1 a 200 mg, de 10 a 100 mg, o de 10 a 60 mg, o 10 mg, 12 mg, 14 mg, 16 mg, 18 mg, 20 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, o 60 mg del compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, la solución acuosa usada para reconstitución comprende HPBCD. En ciertas realizaciones, la solución acuosa comprende 5 % en peso de HPBCD. En ciertas realizaciones, la solución acuosa comprende 22 % en peso de HPBCD.

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con PEG 400 y agua. En ciertas realizaciones, la relación entre PEG400 y agua es 3 a 1.

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con manitol y EXPLOTAB®. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en cápsulas. Ejemplos de las composiciones farmacéuticas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Componente	**Formulación IIa**	**Formulación IIb**
AC220	75 mg	25 mg
Manitol	282 mg	332 mg
EXPLOTAB®	22,8 mg	22,8 mg

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con manitol, EXPLOTAB®, y ácido cítrico. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en cápsulas. En ciertas realizaciones, AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se microniza, p. ej., utilizando un molino de chorro. Ejemplos de las composiciones farmacéuticas se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Componente	Formulación IIIa	Formulación IIIb
AC220	75 mg	25 mg
Manitol	206 mg	309 mg
EXPLOTAB®	22,8 mg	22,8 mg
Ácido cítrico	76 mg	25 mg

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con PEG6000, manitol, y EXPLOTAB®. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. Ejemplos de composiciones farmacéuticas se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Componente	Formulación IVa	Formulación IVb
AC220	50 mg	30 mg
PEG6000	113 mg (31 %)	70,5 mg (18,8 %)
Manitol	158 mg (43,3 %)	229,5 mg (61,2 %)
EXPLOTAB®	44 (12 %)	45 mg (12 %)

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con polivinilpirrolidona (PVP), manitol, y EXPLOTAB®. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. Ejemplos de las composiciones farmacéuticas se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Componente	Formulación Va	Formulación Vb
AC220	75 mg	25 mg
Manitol	226 mg	276 mg
PVP	14 mg	14 mg
EXPLOTAB®	35 mg	35 mg

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con GELUCIRE®. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un dihidrocloruro de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea y GELUCIRE® 44/14. Un ejemplo de la composición farmacéutica se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

Componente	Formulación VI
AC220	50 mg
GELUCIRE®	470 mg

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con GELUCIRE® y PEG6000. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende tres partes en peso de GELUCIRE® y una parte en peso de PEG6000.

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con manitol, EXPLOTAB®, y PLURONIC® F68. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. Un ejemplo de la composición farmacéutica se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

Componente	Formulación VII
AC220	75 mg
Manitol	275,5 mg
EXPLOTAB®	22,8 mg
PLURONIC® F68	11,4 mg

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con GELUCIRE®, PEG6000, dióxido de silicio, manitol, y EXPLOTAB®. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. Un ejemplo de la composición farmacéutica se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9

Componente	Formulación VIII
AC220	60 mg
GELUCIRE®	37,5 mg
PEG 6000	112,5 mg
Dióxido de silicio	10 mg
Manitol	117,5
EXPLOTAB®	37,5 mg

En otra realización más, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con HPBCD, manitol, y EXPLOTAB®. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como cápsulas. Un ejemplo de la composición farmacéutica se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10

Componente	Formulación IX
AC220	70 mg
HPBCD	140 mg
Manitol	119 mg

Componente	Formulación IX
EXPLOTAB®	21 mg

Todavía en otra realización, la composición farmacéutica comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con HPBCD. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como polvo liofilizado. En ciertas realizaciones, el compuesto AC220 utilizado en la composición farmacéutica es un cocristal de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y HPBCD. Como se usa aquí, el término "cocristal" se refiere a un cristal que contiene dos o más componentes moleculares distintos dentro de la red cristalina (célula unitaria). Un ejemplo de la composición farmacéutica se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11

Componente	Formulación Xa	Formulación Xb	Formulación Xc
AC220	10 mg	10 mg	75 mg
HPBCD	110 mg	50 mg	75 mg

En una realización, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica secada por pulverización que comprende AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y HPBCD. En ciertas realizaciones, la composición secada por pulverización se obtiene secando por pulverización una solución acuosa de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, la solución acuosa se obtiene añadiendo una solución acuosa de HPBCD a una concentración deseada a la cantidad apropiada de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para lograr una concentración final deseada del compuesto, incluyendo, pero sin limitarse a, concentraciones finales de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 75, o aproximadamente 100 mg/mL. En una realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente 5 % de HPBCD. En otra realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente 22 % de HPBCD. En una realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente 20 % de HPBCD. En una realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente 40 % de HPBCD. En una realización, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden aproximadamente 50 % de HPBCD.

En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden 40 mg de AC220 disueltos por cada mL de solución al 40 % de HPBCD, para un total de 100 mg de compuesto disuelto en un total de 2,5 mL de solución al 40 % de HPBCD. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden 40 mg de AC220 disueltos por cada mL de solución al 40 % de HPBCD, para un total de 200 mg de compuesto disuelto en un total de 5 mL de solución al 40 % de HPBCD.

En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden AC220 y HPBCD en una relación de aproximadamente 1:5, 1:7, 1:10, 1:13, 1:15, o 1:20 en peso. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden AC220 y HPBCD en una relación de aproximadamente 1:10 en peso. En una realización a modo de ejemplo, aproximadamente 1,1 g de una composición secada por pulverización proporcionada en la presente memoria comprende aproximadamente 100 mg de AC220 y aproximadamente 1000 mg de HPBCD. En otra realización a modo de ejemplo, aproximadamente 2,2 g de una composición secada por pulverización proporcionada en la presente memoria comprende aproximadamente 200 mg de AC220 y aproximadamente 2000 mg de HPBCD.

En ciertas realizaciones, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica secada por pulverización para reconstitución con una solución acuosa, antes de la administración. En una realización, la composición farmacéutica secada por pulverización está en un vial. En una realización, las composiciones secadas por pulverización proporcionadas en la presente memoria se reconstituyen con agua para proporcionar una solución acuosa que comprende aproximadamente 1-10, 2-10, 3-10, 2-8, o 3-7 mg de la composición secada por pulverización por mL de agua. En una realización, las composiciones secadas por pulverización proporcionadas en la presente memoria se reconstituyen con agua para proporcionar una solución acuosa que comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg de la composición secada por pulverización por mL de agua.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan en una dosificación de 1 a aproximadamente 100 mg, o de 1 a aproximadamente 60 mg, o de 10 a aproximadamente 60 mg, de 10 a aproximadamente 40 mg, de 10 a 27 mg, o de 10 a 25 mg de AC220, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, el compuesto AC220 usado en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria está en forma sólida. Las formas sólidas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, formas sólidas que comprenden la base libre de AC220, y formas sólidas que comprenden sales de AC220, que incluyen, pero no se limitan a, sales HCl, sales HBr, sales sulfato, sales mesilato, sales esilato, sales edisilato, sales besilato, sales tosilato, y sales napsilato. En ciertas realizaciones, las sales HCl de AC220 incluyen sales mono-HCl y sales bis-HCl. En ciertas realizaciones, las formas sólidas proporcionadas en la presente memoria incluyen polimorfos, solvatos (que incluyen hidratos), y cocristales que comprenden AC220 y/o sus sales. En ciertas realizaciones, la forma sólida es un cocristal de AC220, o un profármaco, sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y HPBCD. En ciertas realizaciones, el compuesto AC220 usado en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria es una sal dihidrocloruro de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea. Algunas de estas formas sólidas están descritas en el documento US 2009/0123418.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en diferentes formas farmacéuticas para administración oral, parenteral, y tópica. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular también como formas farmacéuticas de liberación modificada, que incluyen formas farmacéuticas de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada, y formas farmacéuticas de retención gástrica. Estas formas farmacéuticas pueden ser preparadas según métodos y técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone *et al.*, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126).

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para administración oral. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para administración parenteral. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma farmacéutica para administración tópica.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden proporcionar en una forma farmacéutica de dosis unitaria o en una forma farmacéutica de dosis múltiple. Una forma farmacéutica de dosis unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para administración a sujetos humanos y animales, y envasada individualmente como es conocido en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del ingrediente o ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma farmacéutica de dosis unitaria incluyen una ampolla, una jeringa, y un comprimido y una cápsula envasados individualmente. Una forma farmacéutica de dosis unitaria se puede administrar en fracciones o múltiplos de fracciones. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas de dosis unitaria idénticas envasadas en un único envase para ser administradas en formas farmacéuticas de dosis unitaria segregadas. Los ejemplos de una forma de dosis múltiple incluyen un vial, frasco de comprimidos o cápsulas, o frasco de litros (pintas o galones).

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden administrar en una vez o en múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, peso, y condición del paciente a tratar, y se pueden determinar empíricamente utilizando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación de las pruebas o datos de diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Se entiende además que para cualquier individuo particular, se deben ajustar regímenes de dosis específicos a lo largo del tiempo según las necesidades del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración oral

Además de lo expuesto anteriormente, las composiciones farmacéuticas de AC220 pueden ser proporcionadas en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas, o líquidas para administración oral. Como se usa en la presente memoria, la administración oral incluye también administración bucal, lingual, y sublingual. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, píldoras, comprimidos para chupar sublinguales, comprimidos para chupar, pastillas, sellos, pelets, chicle medicado, gránulos, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, espolvoreo, elixires, y jarabes. Además del ingrediente o ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de color, agentes edulcorantes, y agentes aromatizantes.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a un comprimido para asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores apropiados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado (p. ej., STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, molasas, y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, ácido algínico, alginatos, extracto de Irish moss, goma panwar, goma ghatti, mucílago de isabgol husks, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, larch arabogalactan, goma tragacanto pulverizada, y goma guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC),

hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y sus mezclas. Los agentes de carga adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y sus mezclas. El aglutinante o la carga pueden estar presentes de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 % en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar pulverizado. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos de compresión que permiten la disgregación en la boca masticando. Tales comprimidos de compresión se pueden utilizar como comprimidos de mascar.

Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponjas naturales; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como glicolato sódico de almidón; polacrilina potásica; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, y almidón pregelatinizado; arcillas; niveladores; y sus mezclas. La cantidad de un disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 % o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso de un disgregante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG) (p. ej., PEG400 y PEG6000); ácido esteárico; laurilsulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuet, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja; estearato de zinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice (dióxido de silicio) o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA), y talco libre de asbestos. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD&C certificados, aprobados, solubles en agua, y colorantes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de color y sus mezclas. Una laca de color es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua con un óxido hidratado de un metal pesado, que da como resultado una forma insoluble del colorante. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina, y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, goma arábiga, goma tragacanto, bentonita, y tensioactivos, tales como monooleato de sorbitán polioxietilenado (p. ej., TWEEN® 20), poloxámeros (p. ej., PLURONIC® F68), monooleato de sorbitán polioxietilenado 80 (p. ej., TWEEN® 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y de dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, goma tragacanto, Veegum, goma arábiga, carbometilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y polioxilglicéridos de lauroilo (p. ej., GELUCIRE® 44/14). Los conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, y polioxietilen lauril éter. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico, y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semillas de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y ácido tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, que incluyen α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, sulfobutiléter-β-ciclodextrina, y sulfobutiléter 7-β-ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Se debe entender que muchos vehículos y excipientes pueden tener varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 puede ser proporcionadas como comprimidos, triturados de comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de compresión múltiple, o comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con azúcar, o comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos de compresión recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal pero que se disuelven o disgregan en el intestino, protegiendo de este modo los ingredientes activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, shellac, shellac amoniacado, y acetato-ftalato de celulosa.

Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos de compresión rodeados por una cubierta de azúcar, que puede ser beneficiosa en el encubrimiento de sabores u olores desagradables y en la protección de los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos de compresión que se recubren con una capa fina o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000, y acetato-ftalato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos de compresión múltiple son comprimidos de compresión hechos con más de un ciclo de compresión, que incluyen comprimidos de capas, y comprimidos recubiertos por compresión o recubiertos por secado.

Las formas farmacéuticas de comprimidos se pueden preparar a partir de un ingrediente activo en polvo, en forma cristalina, o granular, solo o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en la presente memoria, que incluyen aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y/o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y comprimidos para chupar.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden proporcionar como cápsulas blandas o duras, que pueden estar hechas de gelatina, metilcelulosa, almidón, o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, conocida también como cápsula llenada en seco (DFC), consiste en dos secciones, que se desliza una sobre la otra, encerrando de este modo completamente el ingrediente activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es cubierta blanda, globular, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica por la adición de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blandas pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de los microorganismos. Los conservantes adecuados son los que se describen en la presente memoria, incluyendo metilparabeno y propilparabeno, y ácido sórbico. Las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas, y sólidas proporcionadas en la presente memoria pueden ser encapsuladas en una cápsula. Las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales, o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones se pueden preparar como se describe en las patentes de Estados Unidos números 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también pueden ser recubiertas como saben los expertos en la técnica para modificar o mantener la disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden proporcionar en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires, y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el cual se dispersa un líquido en la forma de pequeños glóbulos a lo largo de otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, un agente emulsionante, y un conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión farmacéuticamente aceptable y un conservante. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquilo inferior)-acetal de un aldehído y alquilo inferior, p. ej., acetaldehído dietil acetal; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones límpidas, edulcoradas, e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener también un conservante. Para una forma farmacéutica líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol puede ser diluida con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua, para ser medida convenientemente para la administración.

Otras formas farmacéuticas líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a, aquellas que contienen el ingrediente o ingredientes activos proporcionados en la presente memoria, y un monoalquilenglicol o polialquilenglicol dialquilado, que incluye, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter, en donde 350, 550, y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden proporcionar como gránulos y polvos efervescentes o no efervescentes, a ser reconstituidos en una forma farmacéutica líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir agentes diluyentes, edulcorantes, y humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Se pueden usar agentes colorantes y aromatizantes en todas las formas farmacéuticas anteriores.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación inmediata o de liberación modificada, que incluyen formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 pueden ser co-formuladas con otros ingredientes activos que no afecten a la acción terapéutica deseada, o con sustancias que suplementan la acción deseada.

B. Administración parenteral

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden administrar parenteralmente por inyección, perfusión, o implantación, para administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en la presente memoria, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 pueden ser formuladas en cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas, y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Tales formas farmacéuticas se pueden preparar según métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de las ciencias farmacéuticas (véase*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* supra).

Las composiciones farmacéuticas de AC220 destinadas a administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitarse a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, mejoradores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes para ajuste de pH, y gases inertes.

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

Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (p. ej., cloruro de bencetonio), metil- y propil-parabenos, y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina, y dextrosa. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los descritos en la presente memoria, que incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrocloruro de procaína. Los agentes de suspensión y de dispersión adecuados son los descritos en la presente memoria, que incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen los descritos en la presente memoria, que incluyen monolaurato de sorbitán polioxietilenado, monooleato de sorbitán polioxietilenado 80, y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a EDTA. Los agentes para ajuste de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, que incluyen α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, sulfobutiléter-β-ciclodextrina, y sulfobutiléter 7-β-ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas de AC220 puede ser formuladas para administración de dosis única o de dosis múltiples. Las formulaciones de dosis única se envasan en una ampolla, un vial, o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como es sabido y practicado en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de AC220 se proporcionan como soluciones estériles listas para uso. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de AC220 se proporcionan como productos secos solubles estériles, que incluyen polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para ser reconstituidos con un vehículo antes de su uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas de AC220 se proporcionan como suspensiones estériles listas para uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas de AC220 se proporcionan como productos secos insolubles estériles, para ser reconstituidos con un vehículo antes de su uso. Todavía en otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para uso.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación inmediata o de liberación modificada, que incluyen formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden formular como una suspensión, un sólido, un semi-sólido, o un líquido tixotrópico, para administración como un depósito implantado. En una realización, las composiciones

farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dispersan en una matriz interior sólida, que está rodeada por una membrana exterior polimérica que es insoluble en los fluidos corporales pero permite que el ingrediente activo de las composiciones farmacéuticas se difunda a su través.

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

Las membranas poliméricas exteriores adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, polivinilcloruro, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, caucho de butilo cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden administrar rectalmente, uretralmente, vaginalmente, o perivaginalmente en las formas de supositorios, pesarios, velas, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, yesos, anticonceptivos, pomadas, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, pulverizaciones, o enemas. Estas formas farmacéuticas pueden ser fabricadas utilizando procedimientos convencionales como los descritos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.

Los supositorios rectales, uretrales, y vaginales son cuerpos sólidos para inserción en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero que funden o se reblandecen a la temperatura del cuerpo para liberar el ingrediente o ingredientes activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en los supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de rigidez, que producen un punto de fusión en la proximidad de la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; y antioxidantes como se describen en esta memoria, que incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao (aceite de theobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol), spermaceti, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; gelatina glicerinada. Se pueden utilizar combinaciones de los diferentes vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar por el método de compresión o de moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden administrar intranasalmente o por inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden proporcionar en la forma de un aerosol o solución para administración utilizando un recipiente, bomba, pulverización, atomizador presurizado, tal como un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o un nebulizador, solo o en combinación con un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas de AC220 se pueden proporcionar también como un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, que incluye quitosano o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para uso en un recipiente, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizado pueden ser formuladas para contener etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersión, solubilización, o extensión de la liberación del ingrediente activo proporcionado en la presente memoria, un propelente como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas de AC220 de la presente memoria pueden ser micronizadas hasta un tamaño adecuado para administración por inhalación, tal como de aproximadamente 50 micrómetros o menos, o de aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de tales tamaños se pueden preparar utilizando un método de molienda conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda de chorro espiral, molienda de chorro de lecho fluido, proceso de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas, blísters y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla de polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de las características, tal como *l*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en la forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa, y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración intranasal por inhalación pueden

comprender además un aroma adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas de un compuesto la fórmula (I) o AC220 para administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata o de liberación modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

I. Artículos manufacturados y kits

Los regímenes de combinación dados a conocer en la presente memoria se pueden proporcionar también como un artículo manufacturado utilizando materiales de empaquetado bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, p. ej., las patentes de Estados Unidos números 5.323.907; 5.052.558; y 5.033.252. Ejemplos de materiales de empaquetado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, láminas de blister, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, y cualquier material de empaquetado adecuado para una formulación seleccionada y para el modo de administración y tratamiento que se pretende.

Se describen también en la presente memoria kits que, cuando son usados por el médico de cabecera, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de los ingredientes activos a un sujeto. El kit descrito en la presente memoria puede incluir recipientes y formas farmacéuticas de los compuestos en los regímenes de combinación dados a conocer en la presente memoria.

El kit puede incluir un recipiente que comprende formas farmacéuticas de los compuestos en los regímenes de combinación de la presente memoria, en uno o más recipientes.

Los kits descritos en la presente memoria pueden incluir además dispositivos que pueden ser usados para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, inyectores sin aguja bolsas de goteo, parches, e inhaladores. Los kits descritos en la presente memoria pueden incluir también condones para la administración de los ingredientes activos.

Los kits descritos en la presente memoria pueden incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe ser reconstituida para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el cual se puede disolver el ingrediente activo para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: vehículos acuosos, incluyendo, pero sin limitarse a, agua para inyección USP, solución inyectable de cloruro de sodio, solución inyectable de Ringer, solución inyectable de dextrosa, solución inyectable de dextrosa y cloruro de sodio, y solución inyectable de lactato de Ringer; vehículos miscibles en agua, que incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, que incluyen, pero no se limitan a, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

La descripción se entenderá mejor por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1. Un estudio clínico:

Se va a llevar a cabo un ensayo clínico para determinar la actividad clínica y determinar el perfil de toxicidad de las combinaciones de azacitidina ("AZA") y N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea ("AC220") en pacientes con AML y/o MDS refractario o recidivante. En adición a una respuesta clínica, los pacientes serán monitorizados para ciertos estudios correlativos, tales como inducción de hipometilación, daño del DNA, y señalización de FLT-3.

Este ensayo es un estudio abierto, de fase I/II, de una sola rama, en el cual los pacientes reciben, durante cada ciclo de tratamiento de 28 días, una terapia que comprende administración oral diaria de AC220 durante los primeros 14 días y administración subcutánea o intravenosa diaria de AZA durante los primeros 7 días. Los ciclos se repiten aproximadamente cada 28 días y se continúa la terapia hasta el empeoramiento de la enfermedad o la documentación de toxicidad inaceptable.

Se espera que aproximadamente 30 pacientes participen en el estudio. Los pacientes elegibles para inscripción son:

1. Pacientes con MDS, CMML o AML, en los que haya fallado la terapia anterior.

    a. Los pacientes con MDS en los que debe haber fallado la terapia anterior con un agente hipometilante y/o con lenalidomida.

    b. Los pacientes con AML en los que debe haber fallado cualquier terapia anterior de inducción o que sean recidivantes después de la terapia anterior.

c. Los pacientes con MDS que recibieron terapia con un agente hipometilante y evolucionaron a AML son elegibles en el momento de diagnóstico de AML sin tener en cuenta la terapia anterior para AML.

d. Los pacientes con cualquiera de los diagnósticos elegibles que no han recibido ninguna terapia anterior son elegibles si no son aptos para recibir la terapia estándar.

2. Edad ≥ 18 años

3. Estado funcional ECOG ≤ 2

4. Función hepática adecuada (bilirrubina ≤ 2 mg/dl) y función renal adecuada (creatinina ≤ 2 mg/dl).

Un objetivo del ensayo es administrar AZA y AC220 a dosis completas, partiendo de un nivel de dosis de -1 para los seis primeros pacientes (Véase las Tablas A a E más adelante). El estudio es un ensayo clínico con un diseño bayesiano con reglas de parada temprana para inutilidad y toxicidad. Si no más de 1 paciente experimenta una toxicidad inaceptable, todos los subsiguientes pacientes serán tratados con un nivel de dosis 0. Los primeros 6 pacientes serán tratados con nivel de dosis -1. Si 2 o más de los 6 primeros pacientes tratados con nivel de dosis 0 experimentan toxicidad inaceptable, entonces todos los subsiguientes pacientes serán tratados con nivel de dosis -1. De lo contrario, todos los pacientes serán tratados con nivel de dosis 0. Se tratará un total de 30 pacientes.

La azacitidina se administra o subcutáneamente o intravenosamente a 75 mg/m^2/día desde el día 1 hasta el día 7 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Se administra AC220 a nivel de dosis -1 que es un nivel de dosis inferior a la dosis máxima tolerada (MTD). La dosis máxima tolerada para AC220 no se ha alcanzado y la posible concentración de dosis de AC220 y el programa para ser administrada oralmente en combinación con AZA se muestran en las siguientes tablas:

Tabla A:

Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA los días 1 al 7; y 300 mg/día de AC220 los días 1 al 14, de un ciclo de tratamiento de 28 días.
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA los días 1 al 7; y 450 mg/día de AC220 los días 1 al 14, de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tabla B:

Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA los días 1 al 7; y 200 mg/día de AC220 los días 1 al 14, de un ciclo de tratamiento de 28 días.
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA los días 1 al 7; y 300 mg/día de AC220 los días 1 al 14, de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tabla C:

Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA los días 1 al 7; y 300 mg/día de AC220 los días 1 al 28, de un ciclo de tratamiento de 28 días.
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA los días 1 - 7; y 450 mg/día de AC220 los días 1 al 28, de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tabla D:

Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA los días 1 al 7; y 200 mg/día de AC220 los días 1 al 28, de un ciclo de tratamiento de 28 días.
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA los días 1 al 7; y 300 mg/día de AC220 los días 1 al 28, de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tabla E:

Nivel de dosis -1	75 mg/m^2/día de AZA los días 1 al 7; y 135 mg/día de AC220 los días 1 al 28, de un ciclo de tratamiento de 28 días.
Nivel de dosis 0	75 mg/m^2/día de AZA los días 1 al 7; y 200 mg/día de AC220 los días 1 al 28, de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La variable de eficacia primaria será la tasa de CR, CRp, PR y HI (toxicidad para la porción de la fase I del estudio). La variable de eficacia secundaria será la duración de la remisión y supervivencia, la toxicidad, y la calidad de vida. La toxicidad se evaluará según NCI CTC v3.0.

Los ciclos de tratamiento se repiten aproximadamente cada 28 días, y la terapia se continúa hasta el empeoramiento de la enfermedad o documentación de toxicidad inaceptable. Las respuestas se deben evaluar según los criterios propuestos por el grupo internacional de trabajo para MDS (Cheson *et al.* Blood 2006; 108: 419-25) y AML (Cheson *et al.* J Clin Oncol 2003; 21: 4642-9). Una tasa de respuesta global del 20 % se considerará significativa.

Ejemplo 2.

Estudio de eficacia de AC220 más citarabina en el modelo de flanco tumoral sólido MV4-11

Se llevó a cabo un estudio de eficacia (*in vivo*) de AC220 más citarabina utilizando el modelo de flanco tumoral sólido MV4-11 en el ratón SCID. Se inició la dosificación el día 14 post-inoculación con grupos de 10 animales por rama. La media del tamaño de los tumores fue de aproximadamente 222 mm^3. Se administró AC220 en una formulación de solución acuosa de hidroxibetaciclcodextrina al 5 % (5 ml/kg/día, preparada semanalmente) a 1,0 mg/kg/día (mkd), QD, PO, y se ajustó la dosis al peso corporal. Se administró la citarabina en una formulación de solución salina estéril (5 ml/kg/día, preparada semanalmente) a aproximadamente 30 o aproximadamente 60 mg/kg/día, QD, IP, y se ajustó la dosis al peso corporal. La media del peso corporal de partida del grupo fue de aproximadamente 20 g. Los signos clínicos y el peso corporal se midieron dos veces a la semana. Se hizo el recuento de los glóbulos blancos (WBC) al final del periodo de administración de la citarabina y de nuevo 7 días después del tratamiento con el fármaco. Se llevó a cabo el estudio en uno o múltiples ciclos de tratamiento con citarabina administrada durante 10 días en cada ciclo de 24 días. Como se muestra en la Tabla 12 que sigue, se administró la citarabina o antes o de modo concurrente con AC220, con AC220 administrado solamente en los primeros ciclos de dosificación.

Tabla 12. Programa de dosificación de AC220 y estudio de eficacia de citarabina durante un ciclo (24 días)

Grupo	Programa de dosificación
1. Control (sin tratar)	día 1 a día 24
2. Vehículo de AC220 (ciclodextrina al 5 %)	día 1 a día 24
3. citarabina sola	citarabina (30 mg/Kg/día) de día 1 a día 10; y ciclodextrina al 5 % de día 1 a día 24.
4. AC220 solo	Solución salina de día 1 a día 10; y AC220 (1 mg/Kg/día) de día 12 a día 24.
5. AC220 solo	Solución salina de día 1 a día 10; y AC220 (1 mg/Kg/día) de día 1 a día 24.
6. AC220 más citarabina (secuencial)	citarabina (30 mg/Kg/día) de día 1 a día 10; y AC220 (1 mg/Kg/día) de día 11 a día 24.
7. AC220 más citarabina (solapada)	citarabina (30 mg/Kg/día) de día 1 a día 10; y AC220 (1 mg/Kg/día) de día 1 a día 24.

La Figura 1 muestra el volumen del tumor del flanco para los grupos que recibieron administración solapada de AC220 y citarabina (Grupo 7) o un único fármaco y vehículo (Grupos, 3 y 5). Comparando los grupos 5 a 7, la citarabina no tiene un efecto antagonista sobre AC220, y además, la administración concurrente de citarabina con AC220 parece dar como resultado una tasa más baja de rebotes en el crecimiento del tumor en comparación con un tratamiento con AC220 solo. De hecho, en este programa, la combinación lleva a una tasa de curación del 20 % (regresiones completas sostenidas) mientras que el tratamiento con otro agente solo no lleva a regresiones completas sostenidas. Estos datos dan a entender que la administración concurrente de citarabina y AC220 puede ser un programa eficaz para el tratamiento del cáncer.

La Figura 2 muestra el volumen del tumor del flanco para los grupos que recibieron administración secuencial de AC220 y citarabina (grupo y 6) o AC220 y vehículo (Grupo 4). Comparando desde el grupo 4 al grupo 6, la citarabina no tiene un efecto antagonista sobre AC220 y se observa que la citarabina es capaz de reducir la carga del tumor en animales que habían tenido 2 semanas de tratamiento con AC220 antes de una segunda administración de Ara-C. Estos datos dan a entender que la administración secuencial de citarabina en primer lugar seguida por AC220, puede ser un programa eficaz para el tratamiento del cáncer.

Ejemplo 3

Estudio *in vivo* de AC220 más Aza-C en el modelo de flanco tumoral sólido MV4-11

Se llevó a cabo un estudio de eficacia (*in vivo*) de AC220 más Aza-C utilizando el modelo de flanco tumoral sólido MV4-11 en el ratón SCID. Se inició la dosificación el día 15 post-inoculación con grupos de 10 animales por rama. La media del tamaño de los tumores fue de aproximadamente 230 mm^3. Se administró AC220 en una formulación de solución acuosa de hidroxibetaciclcodextrina al 5 % (10 ml/kg/día, preparada semanalmente) a 0,5 mg/kg/día (mkd), QD, PO, y se ajustó la dosis al peso corporal. Se administró Aza-C en una formulación de solución salina estéril (10 ml/kg/día, preparada en lotes para 5 días) a aproximadamente 3 o aproximadamente 1 mg/kg/día, QD, IP, y se ajustó la dosis al peso corporal. La media del peso corporal de partida del grupo fue de aproximadamente 20,6 g. Los signos clínicos y el peso corporal se midieron dos veces a la semana. Se hizo el recuento de los glóbulos blancos (WBC) al final del periodo de administración de Aza-C y de nuevo 7 días después del tratamiento con el fármaco. Se llevó a cabo el estudio en uno o múltiples ciclos de tratamiento con Aza-C administrada durante 5 días en cada ciclo de 15 días. Como se muestra en la Tabla 13 que sigue, se administró la Aza-C o antes o de modo concurrente con AC220, con AC220 administrado solamente en los primeros ciclos de dosificación.

Tabla 13. Programa de dosificación de AC220 y estudio de eficacia de Aza-C durante un ciclo (15 días)

Grupo	Programa de dosificación
1. Control (sin tratar)	día 1 a día 15
2. vehículo de AC220 (ciclodextrina al 5 %)	día 1 a día 15
3. Aza-C solo	Aza-C (3 mg/kg/día) de día 1 a día 5; y ciclodextrina al 5 % de día 1 a día 15.
4. Aza-C solo	Aza-C (1 mg/Kg/día) de día 1 a día 5; y ciclodextrina al 5 % de día 1 a día 15.
5. AC220 solo	Solución salina de día 1 a día 5; y AC220 (0,5 mg/Kg/día) de día 6 a día 15.
6. AC220 solo	Solución salina de día 1 a día 5; y AC220 (0,5 mg/Kg/día) de día 1 a día 15.
7. AC220 más Aza-C (secuencial)	Aza-C (3 mg/Kg/día) de día 1 a día 5; y AC220 (0,5 mg/Kg/día) de día 6 a día 15.
8. AC220 más Aza-C (secuencial)	Aza-C (1 mg/Kg/día) de día 1 a día 5; y AC220 (0,5 mg/Kg/día) de día 6 a día 15.
9. AC220 más Aza-C (solapada)	Aza-C (3 mg/Kg/día) de día 1 a día 5; y AC220 (0,5 mg/Kg/día) de día 1 a día 15.
10. AC220 más Aza-C (solapada)	Aza-C (1 mg/Kg/día) de día 1 a día 5; y AC220 (0,5 mg/Kg/día) de día 1 a día 15.

La Figura 3 muestra el volumen del tumor del flanco en los grupos que recibieron la administración concurrente de AC220 y Aza-C (Grupos 9 y 10) o un único fármaco y vehículo (Grupos 3, 4 y 6). Esta figura muestra que el tratamiento con AC220 a 15 días post inoculación da como resultado la estasis tumoral y que Aza-C a la dosis de 3 mkg lleva a aproximadamente una reducción del 50 % del volumen tumoral. En esta figura, Aza-C no parece antagonizar el efecto de AC220. La administración concurrente de Aza-C con AC220 se asoció también con una pérdida de peso de leve a moderada en los animales, que no fue más pronunciada que con el tratamiento con Aza-C solo. En base a estos datos, se espera que se pueda alcanzar una ventana terapéutica con la administración concurrente de AC220 con Aza-C.

La Figura 4 muestra el volumen del tumor del flanco en los grupos que recibieron la administración secuencial de AC220 y Aza-C (Grupos 7 y 8) o el fármaco único y vehículo (Grupos 5 y 6). Esta figura muestra que el tratamiento con AC220 a 20 días post inoculación da como resultado la estasis tumoral y que Aza-C no antagoniza el efecto de AC220. La administración secuencial de Aza-C con AC220 se asoció también con una pérdida de peso de leve a moderada en los animales, que no fue más pronunciada que con el tratamiento de Aza-C solo. En base a estos

datos, se espera que se pueda alcanzar una ventana terapéutica con la administración secuencial de AC220 con Aza-C.

Ejemplo de referencia 4

AC220 en combinación con etopósido en un estudio de viabilidad celular

En este ensayo, se examinó la secuencia de administración de AC220 y etopósido en cuanto a su efecto citotóxico. Para los programas de combinación ensayados, se cultivaron líneas de células MV4-11 en medio RPMI con 10 % de suero fetal bovino y penicilina/estreptomicina a una densidad de 3e5/mL a 1e6/mL y se distribuyeron en placas a 6e5 células por pocillo. Se expusieron las células a diluciones seriadas al doble de etopósido (a concentraciones de trabajo partiendo de 1/4x y hasta 4x el valor de EC_{50} encontrado fue de 34,57 nM) en combinación con diluciones seriadas al doble de AC220 (a concentraciones de trabajo partiendo de 1/16x y hasta 8x el valor de EC_{50} fue de 0,35 nM), y se incubaron con CO_2 al 5 % a 37 ºC durante 24 horas en el caso de tratamiento simultáneo de AC220 y etopósido, y se incubaron durante un total de 72 horas en el caso en que las células se pretrataron primero con etopósido (durante 24 horas) y después se trataron adicionalmente con AC220 (durante 48 horas). Se evaluó la citotoxicidad utilizando el ensayo de viabilidad CellTiter-Blue™ (#G8081 Promega). Se generó un valor de índice de combinación (CI) para cada experimento de combinación utilizando un programa de software comercialmente disponible (Calcusyn; Biosoft, Manchester, United Kingdom). Se analizó la interacción de los dos agentes utilizando el método de efecto mediana de Chou and Talalay (Adv. Enyme Regul. 1984;22:27-55). El índice de combinación y el índice de combinación ponderado se calcularon como se describe en Chou, Pharmacol. Rev. 58:621-681, 2006.

Como se describe por Chou, *supra*, los intervalos de CI indican sinergismo, efecto aditivo, y antagonismo como sigue:

CI < 1 - sinergismo, CI = 1 - efecto aditivo, y CI > 1 - antagonismo.

La Tabla 14 muestra los valores del índice de combinación (CI) obtenidos para la exposición simultánea a AC220 y etopósido. La Figura 5A destaca aquellas combinaciones específicas que presentan sinergia. [La Tabla 14 muestra las combinaciones sinérgicas de aquellas células que reciben la exposición simultánea a AC220 y etopósido en base al índice de combinación (CI) obtenido para estas combinaciones. El gráfico correspondiente se muestra en la Figura 5A.]

Tabla 14

AC220(nM):Etopósido (nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:34,57)	1,18
Mezcla 2 (0,175:34,57)	0,96
Mezcla 3 (0,35:34,75)	0,81
Mezcla 4 (0,7:34,57)	0,87

La Tabla 15 muestra los valores del índice de combinación (CI) obtenidos de células que reciben pretratamiento con etopósido seguido por la adición de AC220. La Figura 5B destaca aquellas combinaciones específicas que presentan sinergia. [La Tabla 15 muestra las combinaciones sinérgicas de aquellas células que reciben pretratamiento con etopósido seguido por la adición de AC220, donde la sinergia se determina por los valores del índice de combinación (CI). El gráfico correspondiente se muestra en la Figura 5B.]

Tabla 15

AC220(nM):Etopósido (nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:34,57)	0,61
Mezcla 2 (0,175:34,57)	0,41
Mezcla 3 (0,35:34,75)	0,50
Mezcla 4 (0,7:34,57)	0,48

Ejemplo de referencia 5

AC220 en combinación con daunorubicina en un estudio de viabilidad celular

En este ensayo, se examinó la secuencia de administración de AC220 y daunorubicina en cuanto a su efecto citotóxico. Para los programas de combinación ensayados, se cultivaron líneas de células MV4-11 en medio RPMI con 10 % de suero fetal bovino y penicilina/estreptomicina a una densidad de 3e5/mL a 1e6/mL y se distribuyeron en placas a 6e5 células por pocillo. Se expusieron las células a diluciones seriadas al doble de daunorubicina (a concentraciones de trabajo partiendo de 1/4x y hasta 4x el valor de EC_{50} encontrado fue de 12,65 nM) en combinación con diluciones seriadas al doble de AC220 (a concentraciones de trabajo partiendo de 1/16x y hasta 8x el valor de EC_{50} fue de 0,35 nM), y se incubaron con CO_2 al 5 % a 37 ºC durante 24 horas en el caso de tratamiento simultáneo de AC220 y daunorubicina, y se incubaron durante un total de 72 horas en el caso en que las células se pretrataron primero con daunorubicina (durante 24 horas) seguido por la adición de AC220 (durante 48 horas) o el caso en que las células se pretrataron primero con AC220 (durante 24 horas) seguido por la adición de daunorubicina (durante 48 horas). Se evaluó la citotoxicidad utilizando el ensayo de viabilidad CellTiter-Blue™ (#G8081 Promega). Se generó un valor de índice de combinación (CI) para cada experimento de combinación utilizando un programa de software comercialmente disponible (Calcusyn; Biosoft, Manchester, United Kingdom). Se analizó la interacción de los dos agentes utilizando el método de efecto mediana de Chou and Talalay (Adv. Enyme Regul. 1984;22:27-55).

La Tabla 16 muestra el índice de combinación obtenido para la exposición simultánea de células a AC220 y daunorubicina. El gráfico correspondiente se muestra en la Figura 6A.

Tabla 16

AC220(nM):daunorubicina (nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:12,65)	0,81
Mezcla 2 (0,175:12,65)	0,77
Mezcla 3 (0,35:12,65)	0,67
Mezcla 4 (0,7:12,65)	0,70

La Tabla 17 muestra los valores del índice de combinación (CI) obtenidos de células que reciben pretratamiento con daunorubicina seguido por la adición de AC220. El gráfico correspondiente se muestra en la Figura 6B.

Tabla 17

AC220(nM):daunorubicina (nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:12,65)	0,93
Mezcla 2 (0,175:12,65)	0,92
Mezcla 3 (0,35:12,65)	0,84
Mezcla 4 (0,7:12,65)	0,69

La Tabla 18 muestra los valores del índice de combinación (CI) obtenidos de células que reciben tratamiento con AC220 seguido por tratamiento con daunorubicina. El gráfico correspondiente se muestra en la Figura 6C.

Tabla 18

AC220(nM):daunorubicina (nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:12,65)	0,75
Mezcla 2 (0,175:12,65)	0,71
Mezcla 3 (0,35:12,65)	0,72
Mezcla 4 (0,7:12,65)	0,70

Ejemplo de referencia 6

AC220 en combinación con cladribina en un estudio de viabilidad celular

En este ensayo, se examinó la secuencia de administración de AC220 y cladribina en cuanto a su efecto citotóxico. Para los programas de combinación ensayados, se cultivaron líneas de células MV4-11 en medio Iscove con 10 % de suero fetal bovino y penicilina/estreptomicina a una densidad de 3e5/mL y se distribuyeron en placas a 6e4 células por pocillo. Se expusieron las células a diluciones seriadas al doble de cladribina (a concentraciones de trabajo partiendo de 1/4x y hasta 4x el valor de EC_{50} encontrado fue de 16,2 nM) en combinación con diluciones seriadas al doble de AC220 (a concentraciones de trabajo partiendo de 1/16x y hasta 8x el valor de EC_{50} fue de 0,35 nM), y se incubaron con CO_2 al 5 % a 37 ºC durante 72 horas en el caso de tratamiento simultáneo de AC220 y cladribina, y se incubaron durante un total de 72 horas en el caso en que las células se pretrataron primero con cladribina (durante 24 horas) y después se trataron adicionalmente con AC220 (durante 48 horas) o cuando las células se pretrataron primero con AC220 (durante 24 horas) y después se trataron adicionalmente con cladribina (durante 48 horas). Se evaluó la citotoxicidad utilizando el ensayo de viabilidad CellTiter-Blue™ (#G8081 Promega). Se generó un valor de índice de combinación (CI) para cada experimento de combinación utilizando un programa de software comercialmente disponible (Calcusyn; Biosoft, Manchester, United Kingdom). Se analizó la interacción de los dos agentes utilizando el método de efecto mediana de Chou and Talalay (Adv. Enyme Regul. 1984;22:27-55).

La Tabla 19 muestra los valores ponderados del índice de combinación (CI) obtenidos para la exposición simultánea a AC220 y cladribina.

Tabla 19

AC220(nM):cladribina (nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:16,2)	0,96
Mezcla 2 (0,175:16,2)	0,99
Mezcla 3 (0,35:16,2)	0,91
Mezcla 4 (0,7:16,2)	0,91

La Tabla 20 muestra los valores ponderados del índice de combinación (CI) obtenidos de células que reciben pretratamiento con cladribina seguido por la adición de AC220.

Tabla 20

AC220(nM):cladribina (nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:16,2)	1,07
Mezcla 2 (0,175:16,2)	1,01
Mezcla 3 (0,35:16,2)	1,09
Mezcla 4 (0,7:16,2)	1,24

La Tabla 21 muestra los valores ponderados del índice de combinación (CI) obtenidos de células que reciben pretratamiento con AC220 seguido por la adición de cladribina.

Tabla 21

AC220(nM):cladribina (nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:16,2)	0,90
Mezcla 2 (0,175:16,2)	0,81
Mezcla 3 (0,35:16,2)	0,89
Mezcla 4 (0,7:16,2)	0,67

Ejemplo 7

AC220 en combinación con citarabina en un estudio de viabilidad celular

En este ensayo, se examinó la secuencia de administración de AC220 y citarabina en cuanto a su efecto citotóxico. Para los programas de combinación ensayados, se cultivaron líneas de células MV4-11 en medio Iscove con 10 % de suero fetal bovino y penicilina/estreptomicina a una densidad de 3e5/mL y se distribuyeron en placas a 6e4 células por pocillo. Se expusieron las células a diluciones seriadas al doble de citarabina (a concentraciones de trabajo partiendo de 1/4x y hasta 4x el valor de EC_{50} encontrado fue de 380 nM) en combinación con diluciones seriadas al doble de AC220 (a concentraciones de trabajo partiendo de 1/16x y hasta 8x el valor de EC_{50} fue de 0,35 nM), y se incubaron con CO_2 al 5 % a 37 ºC durante 72 horas en el caso de tratamiento simultáneo de AC220 y citarabina, y se incubaron durante un total de 72 horas en el caso en que las células se pretrataron primero con citarabina (durante 24 horas) y después se trataron adicionalmente con AC220 (durante 72 horas) o cuando las células se pretrataron primero con AC220 (durante 24 horas) y después se trataron adicionalmente con citarabina (durante 72 horas). Se evaluó la citotoxicidad utilizando el Ensayo de viabilidad CellTiter-Blue™ (#G8081 Promega). Se generó un valor de índice de combinación (CI) para cada experimento de combinación utilizando un programa de software comercialmente disponible (Calcusyn; Biosoft, Manchester, United Kingdom). Se analizó la interacción de los dos agentes utilizando el método de efecto mediana de Chou and Talalay (Adv. Enyme Regul. 1984;22:27-55).

La Tabla 22 muestra los valores ponderados del índice de combinación (CI) obtenidos para células que reciben la exposición simultánea a AC220 y citarabina.

Tabla 22

AC220(nM):citarabina(nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:380)	0,71
Mezcla 2 (0,175:380)	0,66
Mezcla 3 (0,35:380)	0,63
Mezcla 4 (0,7:380)	0,68

La Tabla 23 muestra los valores ponderados del índice de combinación (CI) obtenidos para células que reciben pretratamiento con citarabina seguido por la adición de AC220.

Tabla 23

AC220(nM):citarabina (nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:380)	0,77
Mezcla 2 (0,175:380)	0,78
Mezcla 3 (0,35:380)	0,61
Mezcla 4 (0,7:380)	0,56

La Tabla 24 muestra los valores ponderados del índice de combinación (CI) obtenidos para células que reciben pretratamiento con AC220 seguido por la adición de citarabina.

Tabla 24

AC220(nM):citarabina(nM)	CI ponderado
Mezcla 1 (0,0875:380)	0,93
Mezcla 2 (0,175:380)	0,73
Mezcla 3 (0,35:380)	1,01
Mezcla 4 (0,7:380)	1,15

Ejemplo de referencia 8

AC220 en combinación con GDC-0941 inhibidor de PI3K en un estudio de viabilidad celular

En este ensayo, se examinó la secuencia de administración de AC220 y el inhibidor de PI3K GDC-0941 en cuanto a su efecto citotóxico. Para los programas de combinación ensayados, se cultivaron líneas de células SEM-K2 en medio RPMI con 10 % de suero fetal bovino y penicilina/estreptomicina a una densidad de 3e5/mL a 1e6/mL y se distribuyeron en placas a 6e4 células por pocillo. Inicialmente, se calcularon los valores de EC50 para GDC-0941 y AC220 independientemente, para cada programa de tratamiento de cada fármaco usado en las combinaciones. Se expusieron las células a diluciones seriadas al doble de GDC-0941 (a concentraciones de trabajo partiendo de 1/4x y hasta 4x el valor calculado de EC_{50} de GDC-0941 en combinación con diluciones seriadas al doble de AC220 (a concentraciones de trabajo partiendo de 1/16x y hasta 8x el valor calculado de EC_{50}), y se incubaron durante un total de cuatro días con CO_2 al 5 % a 37 ºC según uno de los siguientes programas: (i) se incubaron con AC220 y GDC-0941 durante un periodo de cuatro días en el caso de tratamiento simultáneo de AC220 y GDC-0941; (ii) se incubaron solo con GDC-0941 durante las primeras 24 horas, seguido por incubación con ambos AC220 y GDC-0941 en el caso de administración semi-concurrente empezando con GDC-0941; (iii) se incubaron con GDC-0941 durante las primeras 24 horas seguido por la eliminación de GDC-0941 y adición de AC220 en el caso de administración secuencial empezando con GDC-0941; (iv) se incubaron sólo con AC220 durante las primeras 24 horas seguido por administración concurrente de AC220 y GDC-0941 en el caso de administración semi-concurrente empezando con AC220; y finalmente, (v) se incubaron con AC220 solamente durante las primeras 24 horas seguido por la eliminación de AC220 y adición de GDC-0941 en el caso de administración secuencial empezando con AC220. Se evaluó la citotoxicidad utilizando el ensayo de viabilidad CellTiter-Blue™ (#G8081 Promega). Se generó un valor de índice de combinación (CI) para cada experimento de combinación utilizando un programa de software comercialmente disponible (Calcusyn; Biosoft, Manchester, United Kingdom). Se analizó la interacción de los dos agentes utilizando el método de efecto mediana de Chou and Talalay (Adv. Enyme Regul. 1984;22:27-55).

La Tabla 25 muestra los valores ponderados del índice de combinación (CI) obtenidos para células que reciben los diferentes programas de AC220 y GDC-0941.

Tabla 25

Programa	CI ponderado
Semi-concurrente - GDC-0941 primero	0,35
Secuencial - GDC-0941 primero	0,76
Concurrente	0,49
Semi-concurrente - AC220 primero	0,21
Secuencial - AC220 primero	0,16

Ejemplo de referencia 9

AC220 en combinación con daunorubicina en el modelo de tumor sólido de MV4-11

Se llevó a cabo un estudio *in vivo* de AC220 más daunorubicina utilizando el modelo de tumor sólido en los flancos de MV4-11 en el ratón C.B-17 SCID (Harlan Laboratories). Se inocularon ratones SCID hembras en el flanco derecho con 200 µL de una mezcla 50/50 de células MV4-11 y Matrigel. Se inocularon 5e6 células por animal. Se inició la dosificación el día 15 con nueve grupos de 10 animales cada uno. El volumen medio del tumor fue de aproximadamente 274 mm^3. El peso corporal medio de partida fue aproximadamente 20,8 g. Se administró daunorubicina (Sigma Aldrich) cada 5 días intravenosamente (Q5D, IV) en una formulación de solución salina estéril a 2,5 mg/mL, con la dosis ajustada al peso corporal. Se administró AC220 en una formulación de solución acuosa al 5 % de hidroxipropilbetaciclodextrina a 0,5 mg/kg/día (mkd), QD, PO, y se ajustó la dosis al peso corporal. El programa de dosificación fue como se muestra en la Tabla 26, y el peso corporal y los signos clínicos se midieron dos veces por semana. Se determinaron los recuentos completos de células sanguíneas el día 20, el día 31 y el día 37. El día 31 y siguientes, los grupos 8 y 9 y todos los demás grupos que recibían diariamente AC220 continuaron recibiendo AC220 hasta que el volumen del tumor había alcanzado al menos 1500 mm^3. La Figura 7 muestra las curvas de crecimiento medio del tumor generado por este experimento.

Tabla 26

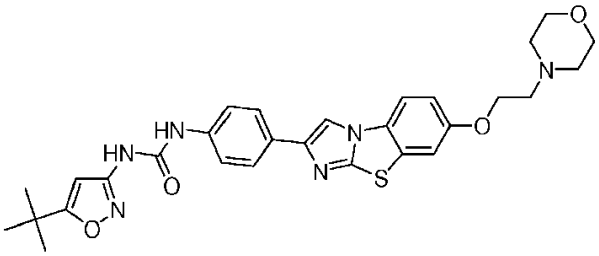
Grupo de tratamiento	Programa de dosificación (días se refiere a los días post inoculación con MV4-11)
1. sin tratar	n/a
2. vehículos (solución salina + ciclodextrina al 5 %)	Solución salina IV el d15; d20; d25; d30 Ciclodextrina PO, diariamente d1-30
3. 1,5 mg/kg/día de daunorubicina más vehículo de ciclodextrina al 5 %	Daunorubicina IV el d15; d20; d25; d30 Ciclodextrina PO, diariamente d1-30
4. 3 mg/kg/día de daunorubicina más vehículo de ciclodextrina al 5 %	Daunorubicina IV el d15; d20; d25; d30 Ciclodextrina PO, diariamente d1-30
5. 0,5 mg/kg de AC220 más vehículo de solución salina	Solución salina IV el d15; d20; d25; d30 AC220 PO, diariamente d1-30
6. 1,5 mg/kg/día de daunorubicina más 0,5 mg/kg de AC220 continuo	Daunorubicina IV el d15; d20; d25; d30 AC220 PO, diariamente d1-30
7. 3 mg/kg/día de daunorubicina más 0,5 mg/kg de AC220 continuo	Daunorubicina IV el d15; d20; d25; d30 AC220 PO, diariamente d1-30
8. 1,5 mg/kg/día de daunorubicina más 0,5 mg/kg de AC220 post	Daunorubicina IV el d15; d20; d25; d30 AC220 PO, diariamente empezando el d31
9. 3 mg/kg/día de daunorubicina más 0,5 mg/kg de AC220 post	Daunorubicina IV el d15; d20; d25; d30 AC220 PO, diariamente empezando el d31

La Figura 7 demuestra que la administración concurrente de AC220 y de daunorubicina (Grupos 6 y 7) proporciona la regresión del crecimiento del tumor que no se encuentra en el grupo que recibe la administración secuencial de AC220 y daunorubicina (Grupos 8 y 9). La administración de AC220 después de daunorubicina el día 31 inicialmente lleva a una regresión del crecimiento del tumor en los grupos 8 y 9, pero globalmente, los grupos que reciben originalmente terapia concurrente (Grupos 6 y 7) presentan el mayor retraso en el crecimiento del tumor.

Se ha iniciado un estudio similar *in vivo* que examina los efectos de la administración concurrente y secuencial de AC220 y de daunorubicina en el modelo de leucemia MOLM-14 en ratones NOD/SCID. Aunque la línea celular MV4-11 es homozigótica para la mutación FLT3 ITD y sensible a AC220, la MOLM-14 es una línea celular que es heterozigótica para la mutación FLT3 ITD y que es menos sensible a AC220 y por lo tanto representa un modelo de enfermedad que no será reducido por los efectos de AC220 y por lo tanto puede ser un modelo mejor para ensayar los efectos de la combinación de AC220.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula A para uso en un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa en un mamífero, en donde el método comprende administrar al mamífero que tiene o se sospecha que tiene la enfermedad proliferativa: (a) el compuesto de la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (b) un segundo agente seleccionado de azacitidina o citarabina, y en donde el compuesto de la fórmula A es:



A.

2. El compuesto de la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula A se administra en una dosis de al menos 12 mg al día.

3. El compuesto de la fórmula A para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en una dosis de 27 a 1000 mg al día; o

en donde el compuesto de la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en una dosis de 40 a 450 mg al día; o

en donde el compuesto de la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra en una dosis de 12, 18, 27, 40, 60, 90, 135, 200, o 450 mg al día.

4. El compuesto de la fórmula A para uso de la reivindicación 1 o 3, en donde el compuesto de la fórmula A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, o tres semanas; o

en donde el compuesto de la fórmula A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día durante catorce días.

5. El compuesto de la fórmula A para uso de la reivindicación 1, en donde se administra citarabina en una dosis de 100 mg/m^2/día, 200 mg/m^2/día, 750 mg/m^2/día, 1 g/m^2/día o 3 g/m^2/día.

6. El compuesto de la fórmula A para uso de la reivindicación 1 o 4,

en donde el compuesto de la fórmula A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas y la citarabina se administra una vez al día durante 7 días; o

en donde el compuesto de la fórmula A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas y la citarabina se administra una vez al día los días 1, 3 y 5; o

en donde el compuesto de la fórmula A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas, la citarabina se administra una vez al día durante 7 días y la daunorubicina se administra una vez al día los días 1, 2 y 3.

7. El compuesto de la fórmula A para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la enfermedad proliferativa es cáncer; o

en donde el cáncer es una leucemia; o

en donde la enfermedad proliferativa es una leucemia aguda; o

en donde la enfermedad proliferativa es leucemia mieloide aguda; o

en donde la enfermedad proliferativa es leucemia promielocítica; o

en donde la enfermedad proliferativa es leucemia linfoblástica aguda; o

en donde la enfermedad proliferativa es positiva para la mutación FLT3-ITD; o

en donde la enfermedad proliferativa es leucemia recidivante o refractaria; o

en donde la enfermedad proliferativa es una leucemia resistente a fármacos; o

en donde la enfermedad proliferativa es una leucemia resistente a un inhibidor de la cinasa FLT3; o

en donde la enfermedad proliferativa es un tumor sólido; o

en donde la enfermedad proliferativa es un cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de las glándulas salivares, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer uterino, o neoplasia hematológica.

8. El compuesto de la fórmula A para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto de la fórmula A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra oralmente; o

en donde el compuesto de la fórmula A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra parenteralmente; o

en donde el compuesto de la fórmula A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra intravenosamente.

9. El compuesto de la fórmula A para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra oralmente durante 14 a 32 días, en combinación con citarabina, en donde la citarabina se administra intravenosamente en una dosis de 3 g/m^2/día durante tres horas cada 12 horas los días 1, 3 y 5.

10. El compuesto de la fórmula A para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra oralmente durante 14 a 32 días en una dosis de 12 mg/día, 20 mg/día, 25 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 75 mg/día, 90 mg/día, 100 mg/día, 125 mg/día, 135 mg/día, 200 mg/día, 225 mg/día, 250 mg/día, o 300 mg/día, en combinación con citarabina administrada intravenosamente como sigue:

5 mg/m^2/día de citarabina durante 7-25 días,

5 mg/m^2/día de citarabina durante 10-14 días,

10 mg/m^2/día de citarabina durante 7-14 días,

10 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

10 mg/m^2/día de citarabina durante 10 días,

20 mg/m^2/día de citarabina durante 7 -25 días,

20 mg/m^2/día de citarabina durante 10 -14 días,

20 mg/m^2/día de citarabina durante 10 días,

20 mg/m^2/día de citarabina durante 14 días,

20 mg/m^2/día de citarabina durante 21 días,

5 - 30 mg/m^2/día de citarabina durante 1-4 semanas,

100 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

150 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

200 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

100-200 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

1 g/m^2/día de citarabina durante 7 días,

1 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

1 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

1 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

1,5 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

1,5 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

2 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

2 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

2 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

2 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

2 g/m^2/día de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

3 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

3 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

3 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

3 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

3 g/m^2 de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

3 g/m^2 de citarabina para 8 dosis cada 12 horas,

3 g/m^2/día de citarabina para 6 dosis cada 12 horas,

3 g/m^2 de citarabina cada 12 horas durante los días 1, 3 y 5,

3 g/m^2/día de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

1 g/m^2 de citarabina cada 12 horas durante los días 1, 3 y 5,

20 mg/día de citarabina durante 10 días, y

40 mg/día de citarabina durante 10 días.

11. El compuesto de la fórmula A para el uso de la reivindicación 1, en donde la dosis del compuesto se administra oralmente en combinación con citarabina,

en donde el compuesto de la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como sigue:

60 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14 días,

60 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 28 días,

60 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14-32 días,

90 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14 días,

90 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 28 días,

90 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14-32 días,

135 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14 días,

135 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 28 días,

135 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14-32 días,

200 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14 días,

200 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 28 días,

200 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14-32 días,

300 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14 días,

300 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 28 días,

300 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14-32 días,

450 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14 días,

450 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 28 días; y

450 mg/día de un compuesto de la fórmula A durante 14-32 días, y

la citarabina se administra intravenosamente como sigue:

5 mg/m^2/día de citarabina durante 7-25 días,

5 mg/m^2/día de citarabina durante 10-14 días,

10 mg/m^2/día de citarabina durante 7-14 días,

10 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

10 mg/m^2/día de citarabina durante 10 días,

20 mg/m^2/día de citarabina durante 7 -25 días,

20 mg/m^2/día de citarabina durante 10 -14 días,

20 mg/m^2/día de citarabina durante 10 días,

20 mg/m^2/día de citarabina durante 14 días,

20 mg/m^2/día de citarabina durante 21 días,

5 - 30 mg/m^2/día de citarabina durante 1-4 semanas,

100 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

150 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

200 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

100-200 mg/m^2/día de citarabina durante 7 días,

1 g/m^2/día de citarabina durante 7 días,

1 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

1 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

1 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

1,5 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

1,5 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

2 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

2 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

2 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

2 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

2 g/m^2/día de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

3 g/m^2/día de citarabina durante 3 días,

3 g/m^2/día de citarabina durante 4 días,

3 g/m^2/día de citarabina durante 5 días,

3 g/m^2/día de citarabina durante 6 días,

3 g/m^2 de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

3 g/m^2 de citarabina para 8 dosis cada 12 horas,

3 g/m^2/día de citarabina para 6 dosis cada 12 horas,

3 g/m^2 de citarabina cada 12 horas durante los días 1, 3 y 5,

3 g/m^2/día de citarabina para 12 dosis cada 12 horas,

1 g/m^2 de citarabina cada 12 horas durante los días 1, 3 y 5,

20 mg/día de citarabina durante 10 días, y

40 mg/día de citarabina durante 10 días.

12. El compuesto de la fórmula A para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto se administra oralmente al mamífero durante 28 días en un ciclo de tratamiento, en donde el compuesto se administra en una dosis de 60 mg/día, 90 mg/día o 135 mg/día en combinación con azacitidina, en donde la azacitidina se administra en una dosis de 75 mg/m^2/día durante 7 días en el mismo ciclo de tratamiento.

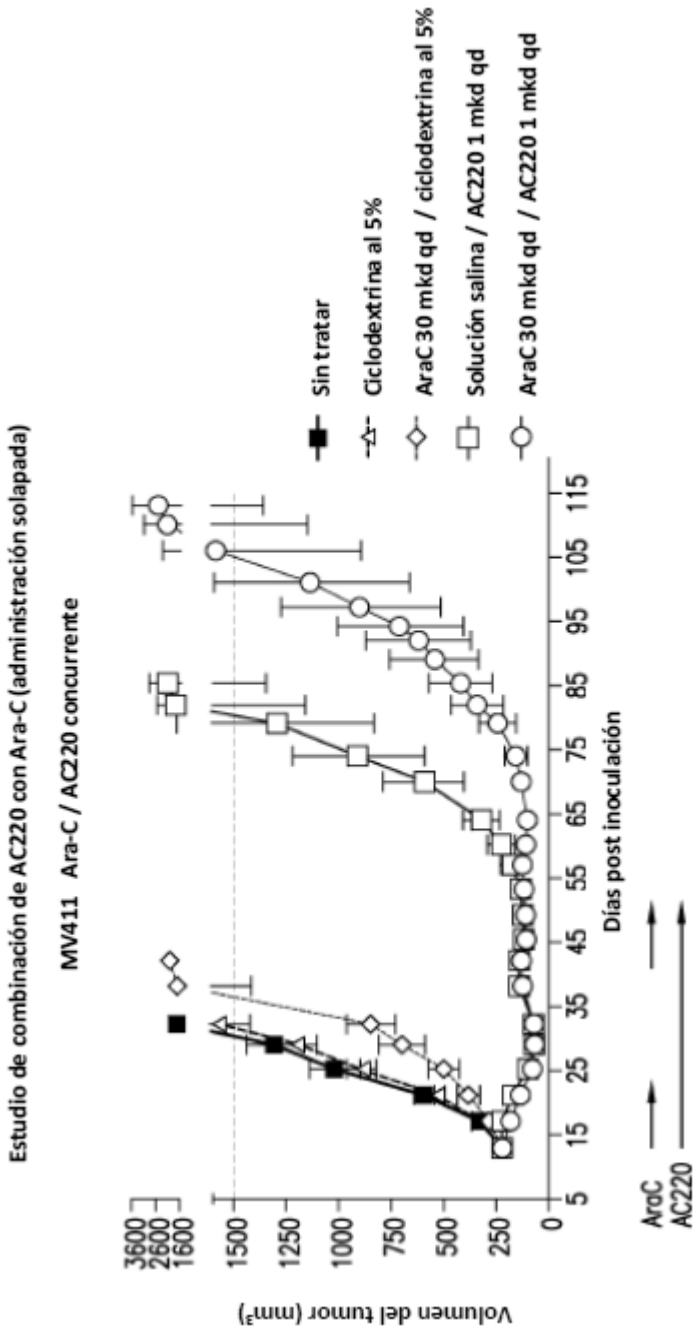

Estudio de combinación de AC220 con Ara-C (administración solapada)
MV411 Ara-C / AC220 concurrente
Volumen del tumor (mm³)
3600
2600
1600
1500
1250
1000
750
500
250
0
5
15
25
35
45
55
65
75
85
95
105
115
Días post inoculación
AraC
AC220
Sin tratar
Ciclodextrina al 5%
AraC 30 mkd qd / ciclodextrina al 5%
Solución salina / AC220 1 mkd qd
AraC 30 mkd qd / AC220 1 mkd qd

FIG. 1

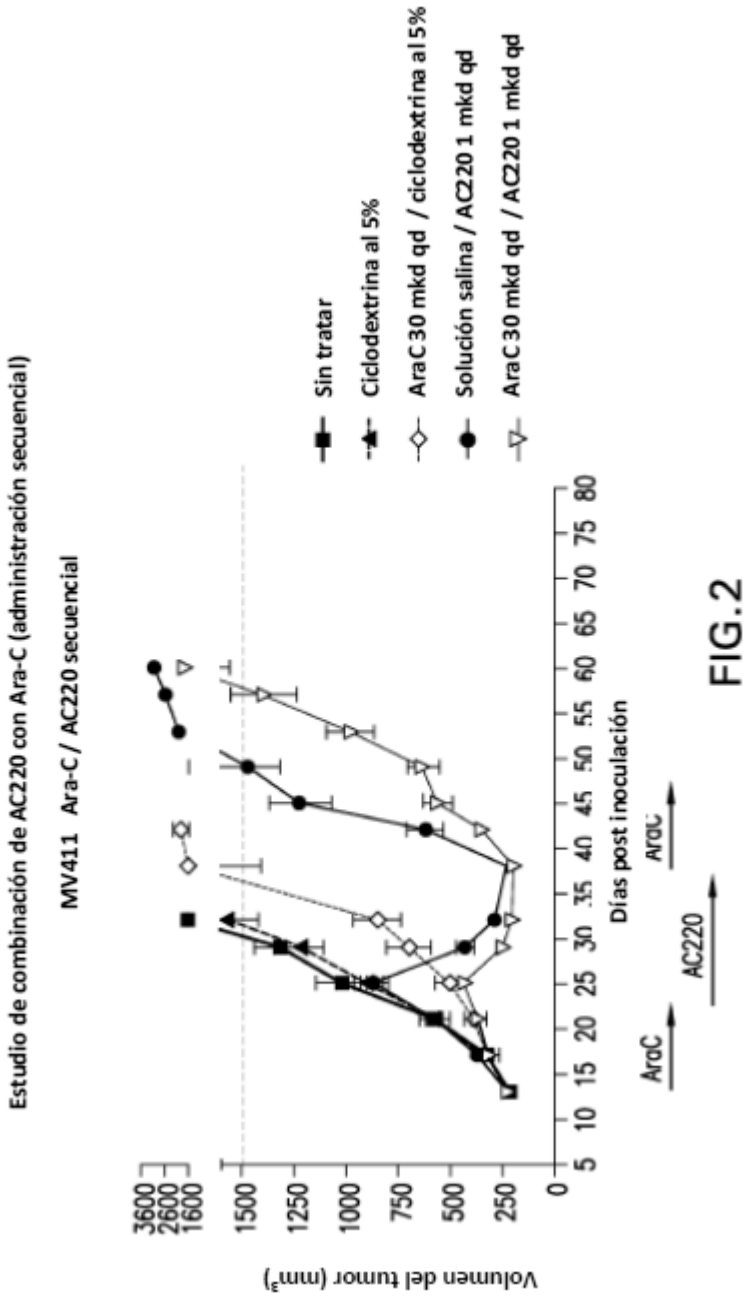

Estudio de combinación de AC220 con Ara-C (administración secuencial)
MV411 Ara-C / AC220 secuencial
Volumen del tumor (mm³)
3600
2600
1600
1500
1250
1000
750
500
250
0
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80
Días post inoculación
AraC
AC220
AraC
Sin tratar
Ciclodextrina al 5%
AraC 30 mkd qd / ciclodextrina al 5%
Solución salina / AC220 1 mkd qd
AraC 30 mkd qd / AC220 1 mkd qd

FIG. 2

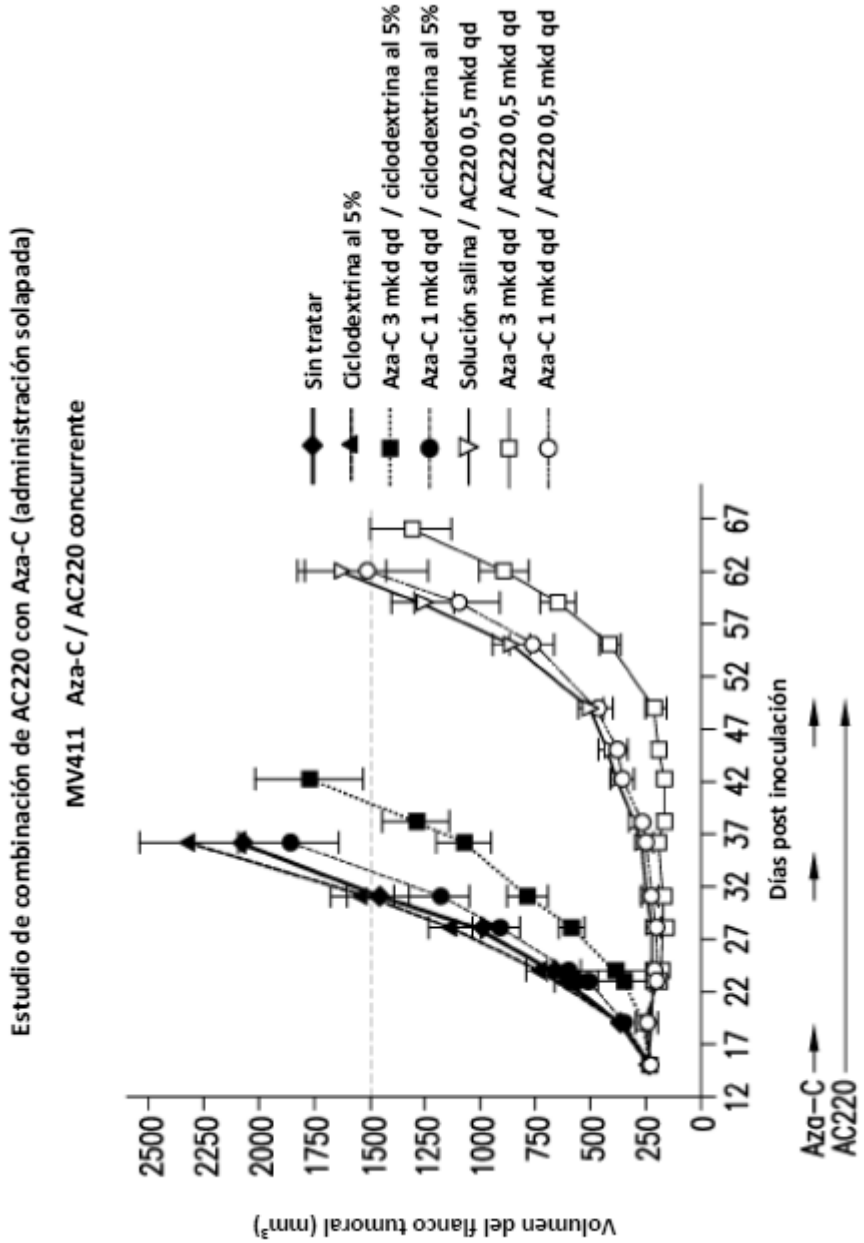

Estudio de combinación de AC220 con Aza-C (administración solapada)
MV411 Aza-C / AC220 concurrente
Volumen del flanco tumoral (mm³)
2500
2250
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
12 17 22 27 32 37 42 47 52 57 62 67
Días post inoculación
Aza–C
AC220
Sin tratar
Ciclodextrina al 5%
Aza-C 3 mkd qd / ciclodextrina al 5%
Aza-C 1 mkd qd / ciclodextrina al 5%
Solución salina / AC220 0,5 mkd qd
Aza-C 3 mkd qd / AC220 0,5 mkd qd
Aza-C 1 mkd qd / AC220 0,5 mkd qd

FIG.3

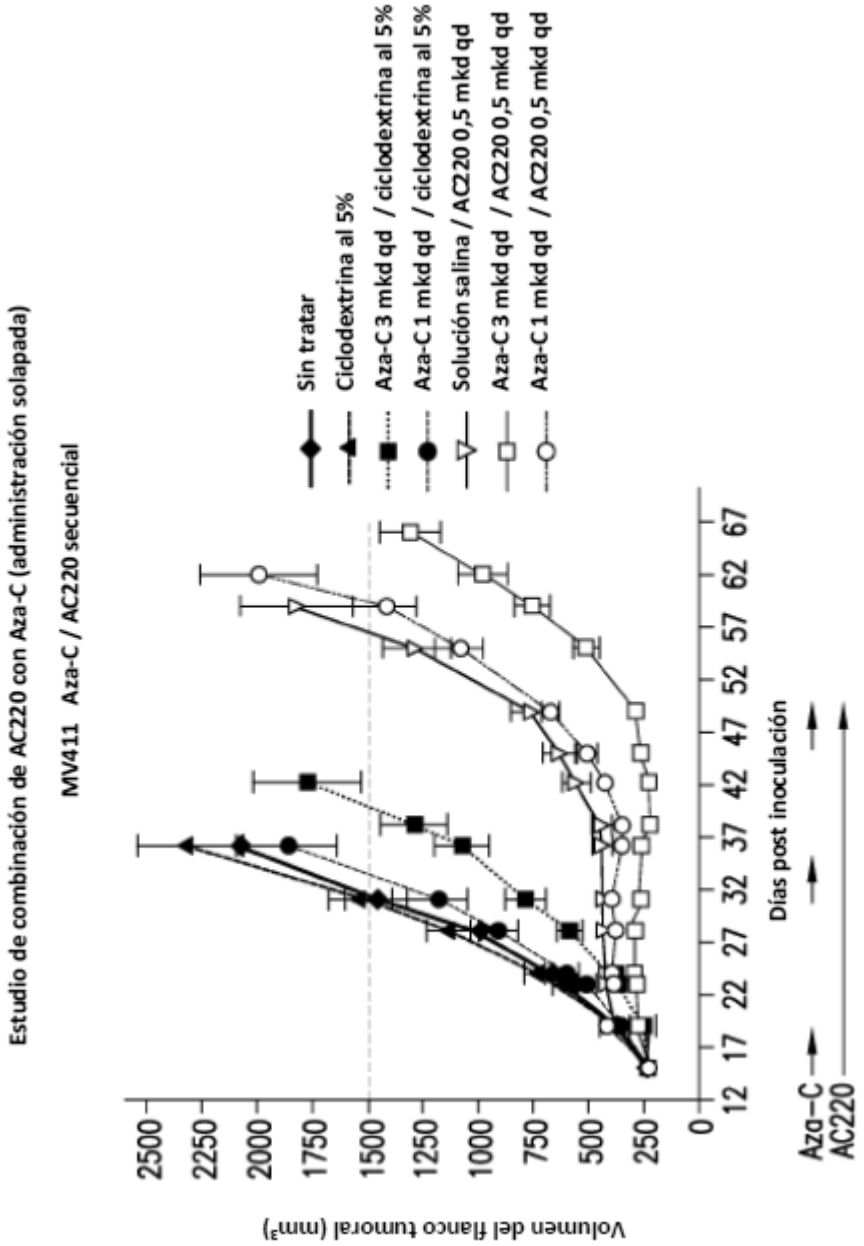

Estudio de combinación de AC220 con Aza-C (administración solapada)
MV411 Aza-C / AC220 secuencial
Volumen del flanco tumoral (mm³)
2500
2250
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
12 17 22 27 32 37 42 47 52 57 62 67
Días post inoculación
Aza–C
AC220
Sin tratar
Ciclodextrina al 5%
Aza-C 3 mkd qd / ciclodextrina al 5%
Aza-C 1 mkd qd / ciclodextrina al 5%
Solución salina / AC220 0,5 mkd qd
Aza-C 3 mkd qd / AC220 0,5 mkd qd
Aza-C 1 mkd qd / AC220 0,5 mkd qd

FIG.4

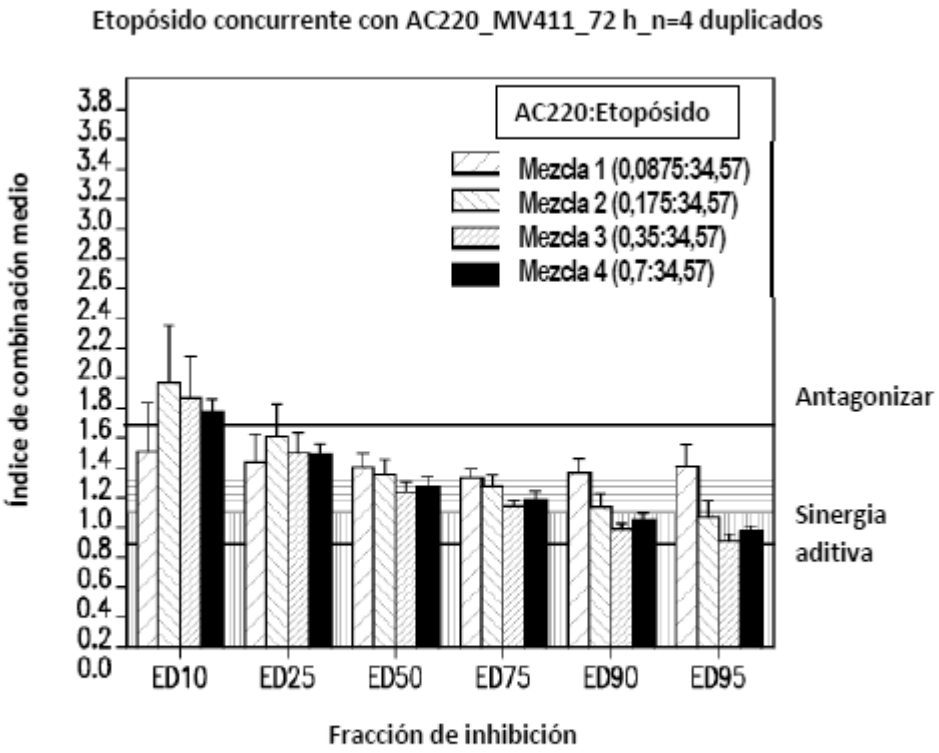

Etopósido concurrente con AC220_MV411_72 h_n=4 duplicados
AC220:Etopósido
Mezcla 1 (0,0875:34,57)
Mezcla 2 (0,175:34,57)
Mezcla 3 (0,35:34,57)
Mezcla 4 (0,7:34,57)
Índice de combinación medio
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Antagonizar
Sinergia aditiva
ED10
ED25
ED50
ED75
ED90
ED95
Fracción de inhibición

FIG.5A

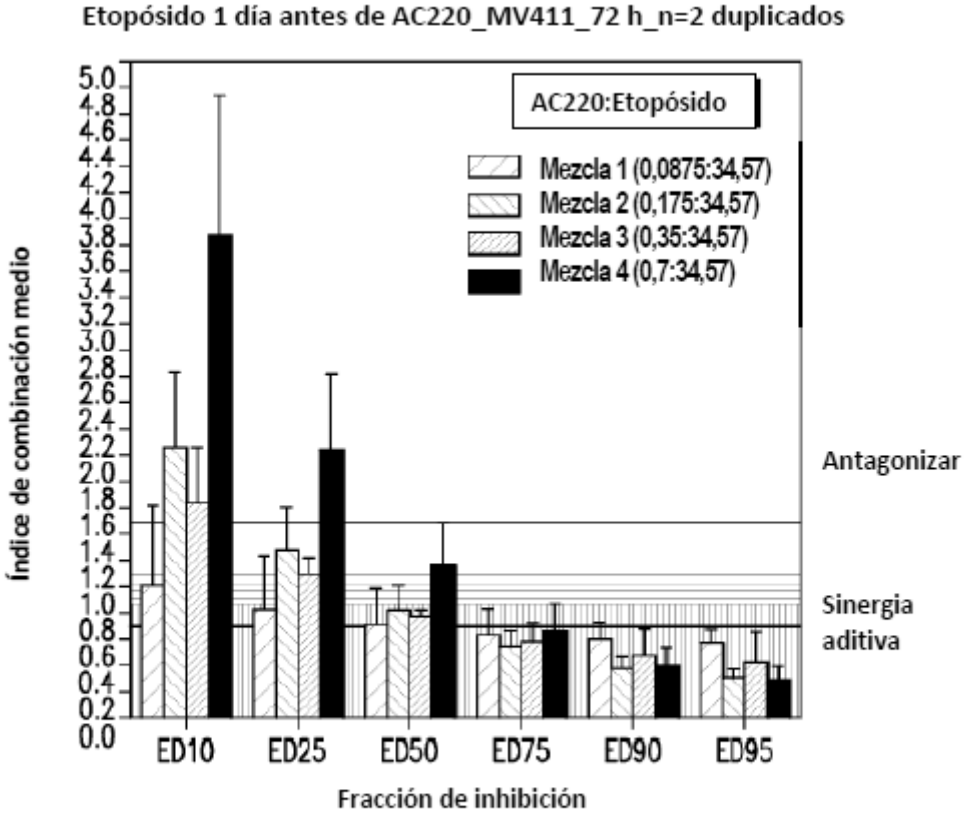

Etopósido 1 día antes de AC220_MV411_72 h_n=2 duplicados
AC220:Etopósido
Mezcla 1 (0,0875:34,57)
Mezcla 2 (0,175:34,57)
Mezcla 3 (0,35:34,57)
Mezcla 4 (0,7:34,57)
Índice de combinación medio
5.0
4.8
4.6
4.4
4.2
4.0
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
ED10
ED25
ED50
ED75
ED90
ED95
Fracción de inhibición
Antagonizar
Sinergia aditiva

FIG.5B

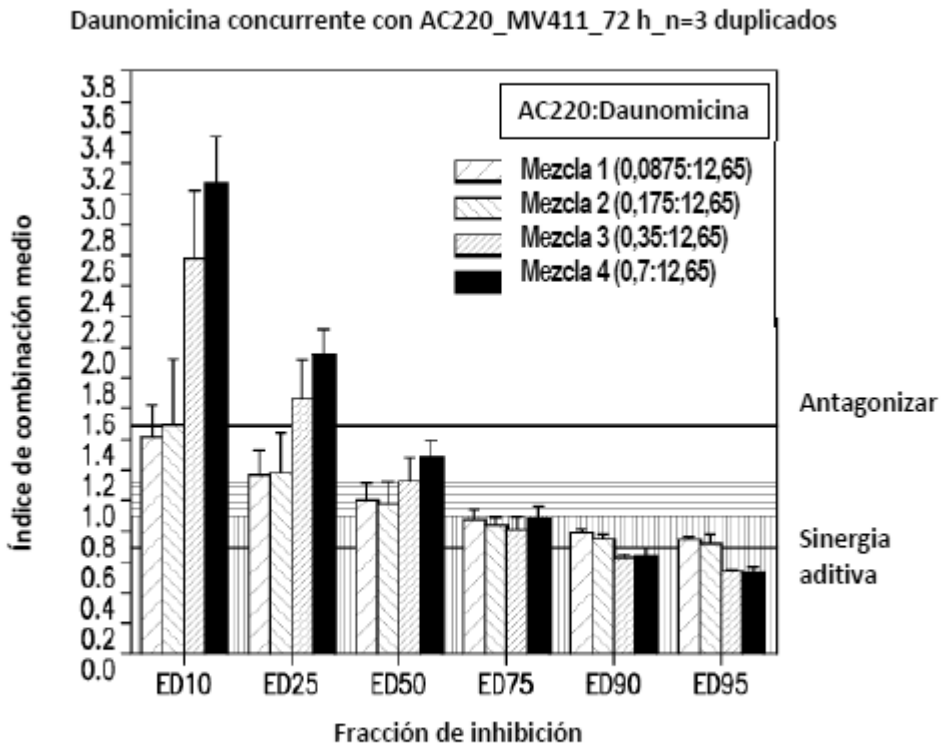

Daunomicina concurrente con AC220_MV411_72 h_n=3 duplicados
AC220:Daunomicina
Mezcla 1 (0,0875:12,65)
Mezcla 2 (0,175:12,65)
Mezcla 3 (0,35:12,65)
Mezcla 4 (0,7:12,65)
Índice de combinación medio
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Antagonizar
Sinergia aditiva
ED10
ED25
ED50
ED75
ED90
ED95
Fracción de inhibición

FIG.6A

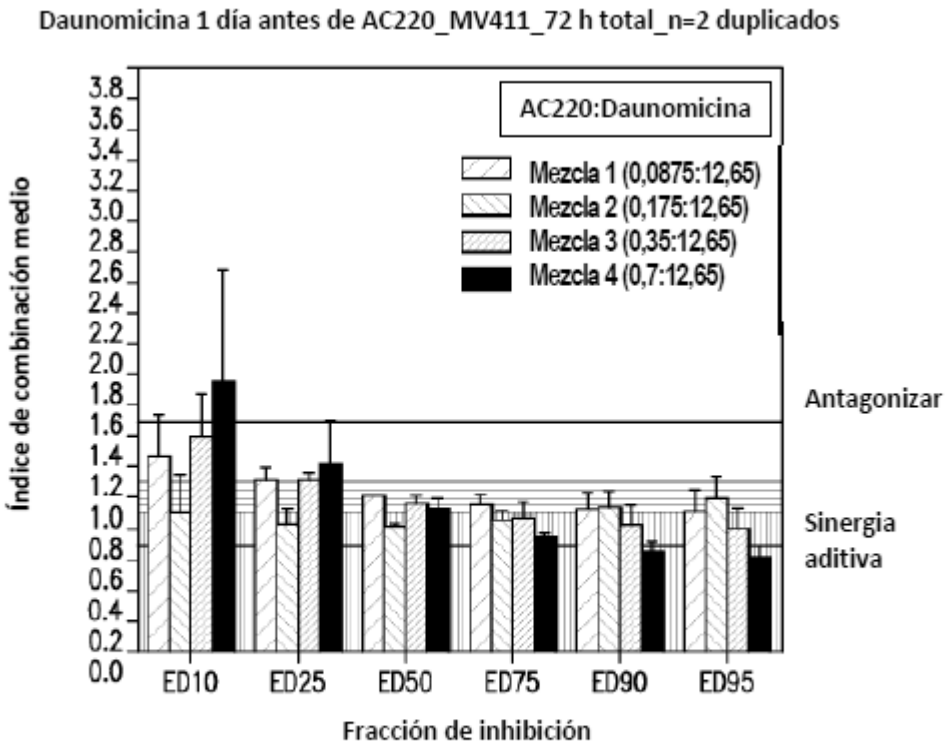

Daunomicina 1 día antes de AC220_MV411_72 h total_n=2 duplicados
AC220:Daunomicina
Mezcla 1 (0,0875:12,65)
Mezcla 2 (0,175:12,65)
Mezcla 3 (0,35:12,65)
Mezcla 4 (0,7:12,65)
Índice de combinación medio
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
ED10
ED25
ED50
ED75
ED90
ED95
Fracción de inhibición
Antagonizar
Sinergia aditiva

FIG.6B

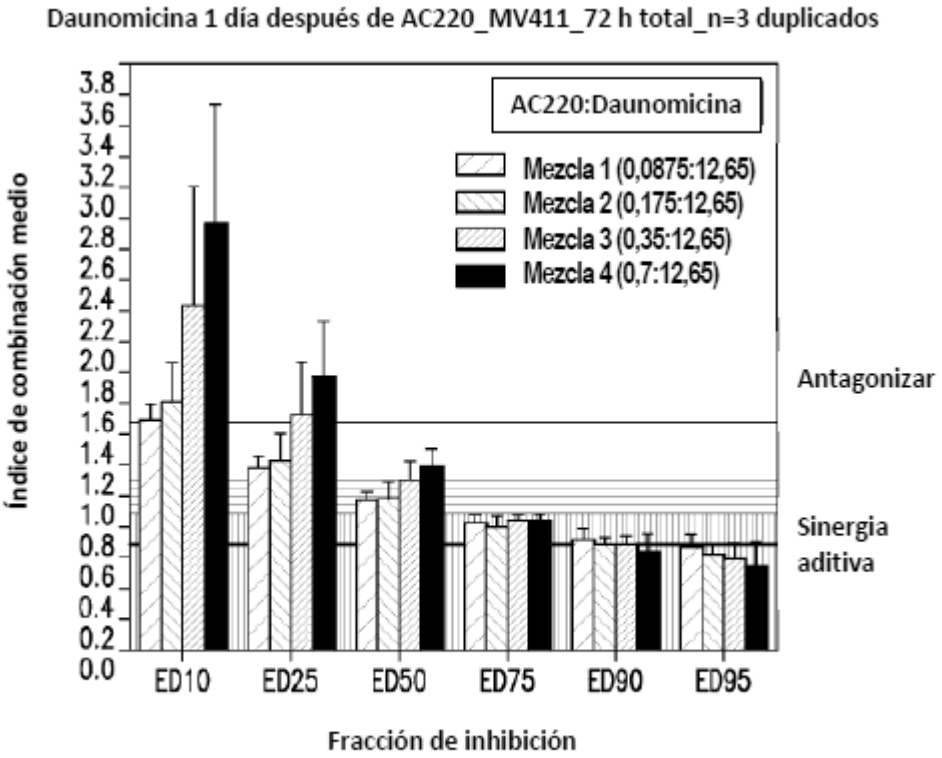

Daunomicina 1 día después de AC220_MV411_72 h total_n=3 duplicados
AC220:Daunomicina
Mezcla 1 (0,0875:12,65)
Mezcla 2 (0,175:12,65)
Mezcla 3 (0,35:12,65)
Mezcla 4 (0,7:12,65)
Índice de combinación medio
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
ED10
ED25
ED50
ED75
ED90
ED95
Antagonizar
Sinergia aditiva
Fracción de inhibición

FIG.6C

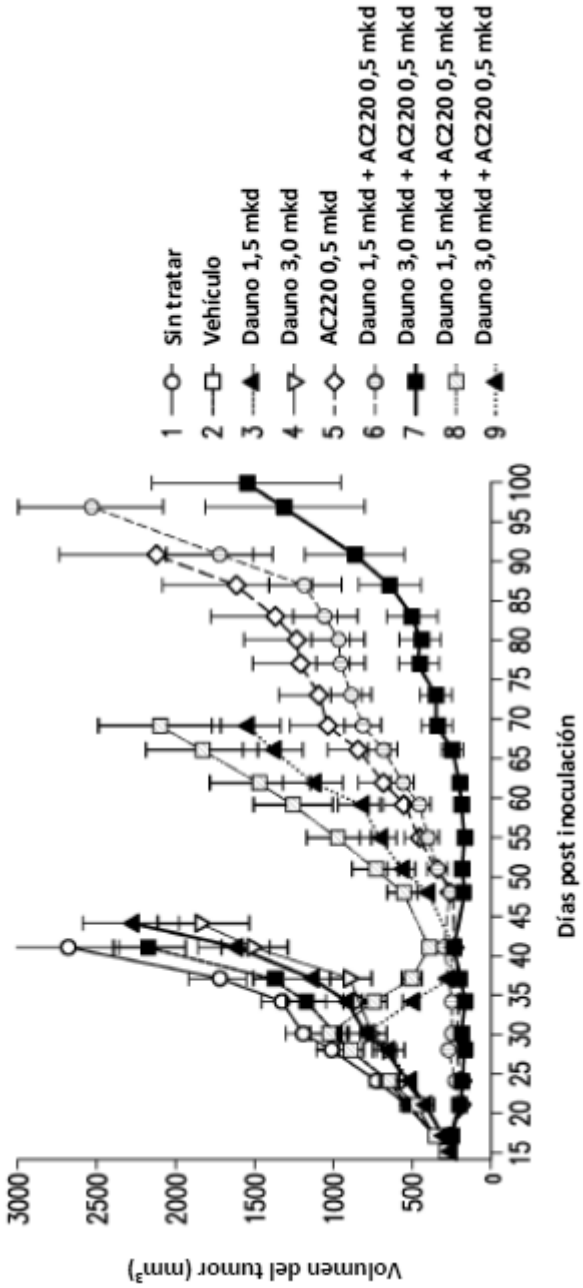

Volumen del tumor (mm³)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100
Días post inoculación
1 Sin tratar
2 Vehículo
3 Dauno 1,5 mkd
4 Dauno 3,0 mkd
5 AC220 0,5 mkd
6 Dauno 1,5 mkd + AC220 0,5 mkd
7 Dauno 3,0 mkd + AC220 0,5 mkd
8 Dauno 1,5 mkd + AC220 0,5 mkd
9 Dauno 3,0 mkd + AC220 0,5 mkd

FIG. 7