

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 766 324**

51 Int. Cl.:

C07D 311/72 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2014 PCT/US2014/054354**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015 WO15035212**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2014 E 14767252 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3041831**

54 Título: **Formas salinas de Alfa-TEA: composiciones y usos para tratar enfermedades**

30 Prioridad:

06.09.2013 US 201361874823 P

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

12.06.2020

73 Titular/es:

**RESEARCH DEVELOPMENT FOUNDATION
(100.0%)
402 North Division Street
Carson City, NV 89703, US**

72 Inventor/es:

**O'NEILL, MICHAEL;
KIDON, BARBARA;
ADKINS, THOMAS;
WU, HONGQIAO y
AKPORIAYE, EMMANUEL T.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 766 324 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

Formas salinas de Alfa-TEA: composiciones y usos para tratar enfermedades

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la patente estadounidense n.º 61/874.823 presentada el 6 de septiembre de 2013, cuya divulgación se incorpora en el presente documento a modo de referencia.

Antecedentes de la invención

10 **I. Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere generalmente a sales del ácido α -tocoferiloxiacético (α -TEA), las formas polimórficas de las mismas, y las composiciones farmacéuticas de las mismas. En otros aspectos, la presente divulgación se refiere también a métodos para la preparación y uso de estas sustancias.

15

II. Descripción de la técnica relacionada

Se han informado anteriormente de análogos de la vitamina E tales con el ácido α -tocoferiloxiacético (α -TEA) (documentos US 6.417.223, US 6.703.384 B2, US 6.770.672 B1 o las solicitudes PCT correspondientes WO 00/16772, WO 03/039461 y WO 01/58889, y el documento US 7.312.232 B2). Se ha mostrado que el derivado de α -TEA suprime el crecimiento de tumores mediante un mecanismo que incluye la despolarización mitocondrial y la generación de especies de oxígeno reactivas que estimulan la muerte celular (Yu, *et al.*, 2010; Neuzil, *et al.*, 2007; Kline, *et al.*, 2007). Los estudios han mostrado que el compuesto inhibe el crecimiento de varias diferentes líneas de células cancerosas sin efectos negativos significativos sobre tejidos normales (Lawson, *et al.*, 2003; Anderson, *et al.*, 2004; Hahn, *et al.*, 2009; Hahn, *et al.*, 2006).

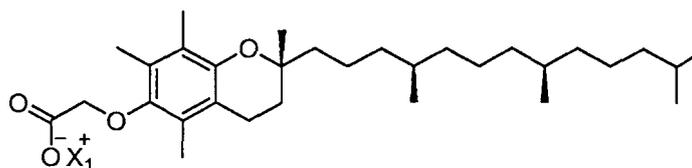
25

A la vista de estas propiedades biológicas prometedoras, y en consideración a los perfiles de actividad biológica y a las propiedades físicas puede esperarse que varíen a través de las diferentes formas salinas de un compuesto, sigue siendo deseable obtener novedosas formas salinas con propiedades ventajosas, incluyendo una que pueda facilitar el proceso escalado y los problemas de la formulación y/o posea la actividad biológica o los perfiles farmacocinéticos que sea también adecuada para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o indicación dada. A la vista del alto grado de necesidades médicas sin cumplir representado por las enfermedades e indicaciones descritas en el presente documento, es por tanto deseable sintetizar nuevas formas sólidas, incluyendo las formas salinas, de α -TEA.

35

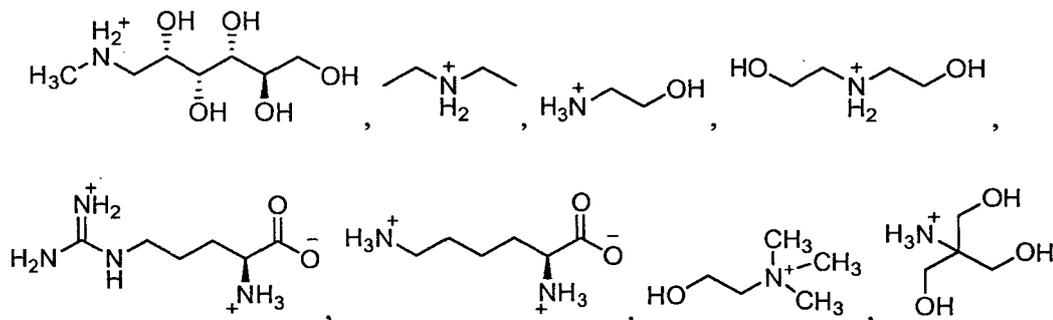
Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula:

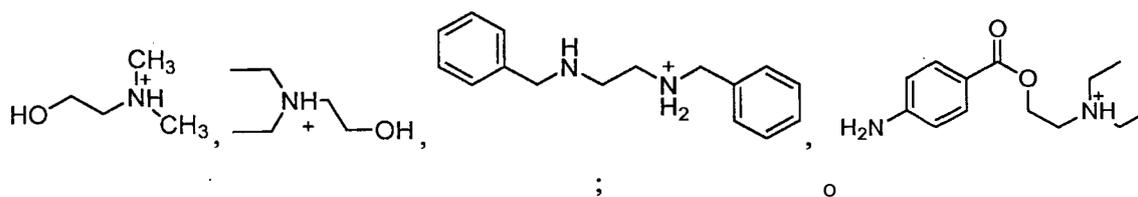


40

en la que X_1^+ es:

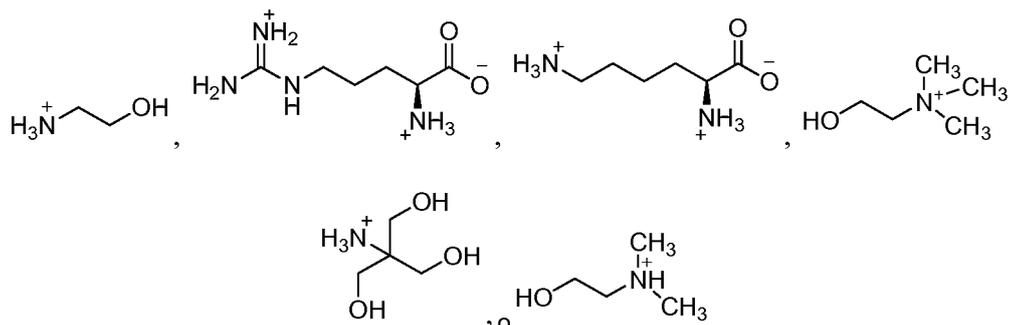


45

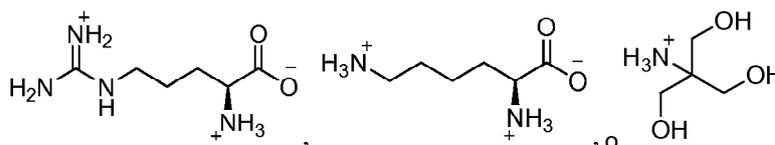


o un hidrato de los mismos.

5 En algunas realizaciones, X_1^+ es:

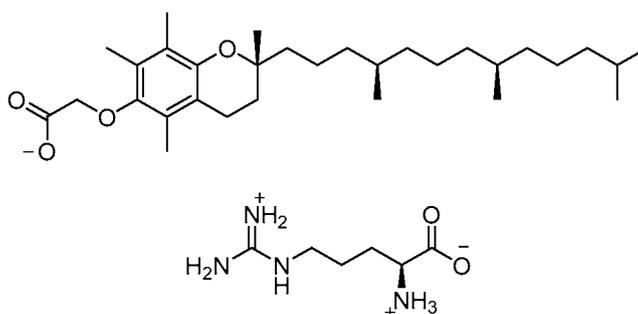


10 o un hidrato, de los mismos. En algunas realizaciones, X_1^+ es



15 o un hidrato, de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula:



20

o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está presente como una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende dos picos a aproximadamente 11,84° 2 θ y 19,74° 2 θ , del mismo. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos C en polvo (CuK α) que comprende además un pico a aproximadamente 20,73° 2 θ . En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende además 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, o todos los picos a aproximadamente 6,24, 9,35, 14,92, 15,51, 17,03, 18,49, 21,70, 22,81, 23,51, 24,85, 27,69, 28,31, 30,93, 32,30, 33,21, 35,02, y 39,30° 2 θ . En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que es sustancialmente como se muestra en la Fig. 4. En algunas realizaciones, La forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende dos endotermas entre aproximadamente 125 °C a aproximadamente 140 °C y entre aproximadamente 170 °C a aproximadamente 195 °C. En algunas realizaciones, La forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende dos endotermas centradas a aproximadamente 131 °C y a alrededor de 184 °C, respectivamente. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial que es sustancialmente como se muestra en la Fig. 5. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un análisis termogravimétrico (TGA) que indica un contenido total de sólidos totales de aproximadamente 0,3 % en peso sobre el intervalo de temperatura de aproximadamente 25-194 °C. En algunas

25

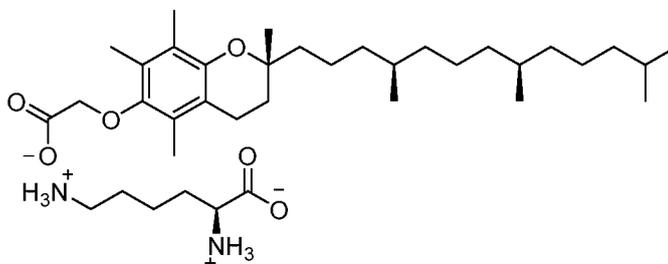
30

35

realizaciones, la forma polimórfica tiene unos datos cinéticos de sorción dinámica de vapor (DVS) y una isoterma que indica una formación hemihidratada a una humedad relativa de aproximadamente 40 %. En algunas realizaciones, la forma polimórfica es anhidra. En otras realizaciones, la forma polimórfica es un hidrato. En algunas realizaciones, la forma polimórfica es un hemihidrato.

5

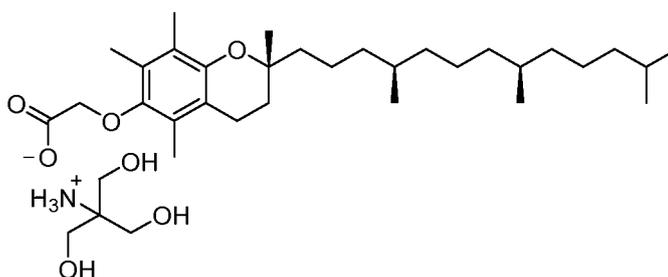
En otra realización más, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula:



10 o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está presente como una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende un pico a aproximadamente 9,69° 2 θ o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) comprende además un pico a aproximadamente 20,10° 2 θ . En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) comprende además un pico a aproximadamente 19,78° 2 θ . En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) comprende además 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, o todos los picos a aproximadamente 5,90, 7,77, 14,08, 17,58, 17,91, 18,31, 21,26, 22,17, 23,16, 24,77, 28,57, 29,71, 31,10, 31,69, 34,45, 34,99, y 36,24° 2 θ . En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) es sustancialmente como se muestra en la Fig. 6. En algunas realizaciones, La forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende dos endotermas entre aproximadamente 53 °C a aproximadamente 60 °C y entre aproximadamente 180 °C a aproximadamente 235 °C. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende dos endotermas centradas a aproximadamente 55,8 °C y a aproximadamente 205 °C, respectivamente. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial que es sustancialmente como se muestra en la Fig. 7. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una curva termogravimétrica de un análisis termogravimétrico (TGA) que indica un contenido total de sólidos de aproximadamente 0,4 % peso sobre el intervalo de temperatura de aproximadamente 25-168,8 °C. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene unos datos cinéticos de sorción dinámica de vapor (DVS) y una isoterma que indica una formación hidratada por encima de una humedad relativa de aproximadamente 75 %. En algunas realizaciones, la forma polimórfica es anhidra. En otras realizaciones, la forma polimórfica es un hidrato.

30

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula:

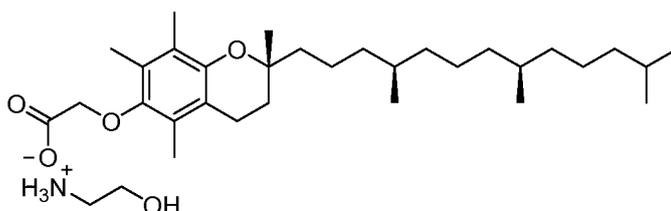


35 o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está presente como una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende un pico a aproximadamente 20,14° 2 θ o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) comprende además picos a aproximadamente 13,63, 14,40, 19,31, y 22,34° 2 θ . En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) comprende además dos picos a aproximadamente 18,25 y 18,49° 2 θ . En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) comprende además 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o todos los picos a aproximadamente 9,67, 15,60, 21,47, 23,57, 27,07, 28,39, 30,49, 32,21, 33,30, 34,29, 34,96, 35,89, y 36,39° 2 θ . En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que es sustancialmente como se muestra en la Fig. 10. En algunas realizaciones, La forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende dos endotermas entre aproximadamente 97,5 °C a aproximadamente 120 °C y entre aproximadamente 185 °C a aproximadamente 225 °C. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende dos endotermas centradas a aproximadamente 106 °C y a aproximadamente 192 °C, respectivamente. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial que es sustancialmente

45

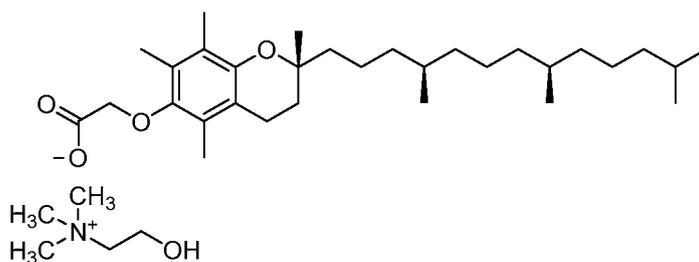
como se muestra en la Fig. 11. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una curva termogravimétrica de un análisis termogravimétrico (TGA) que indica un contenido total de sólidos volátiles de aproximadamente 0,6 % en peso sobre el intervalo de temperatura de aproximadamente 25-144 °C. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene unos datos cinéticos de sorción dinámica de vapor (DVS) y una isoterma que indica una formación hidratada a una humedad relativa de aproximadamente 55 %. En algunas realizaciones, la forma polimórfica es anhidra. En otras realizaciones, la forma polimórfica es un hidrato. En algunas realizaciones, la forma polimórfica es un hemihidrato.

En otra realización más, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula:



o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está presente como una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende un pico a aproximadamente 19,4° 2 θ o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) comprende además picos a aproximadamente 10,4, 14,1 y 17,8° 2 θ . En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) comprende además dos picos a aproximadamente 20,8° 2 θ . En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que es sustancialmente como se muestra en la Fig. 2. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende cinco endotermas centradas a aproximadamente 85 °C y a aproximadamente 97 °C, de aproximadamente 97 °C a aproximadamente 105 °C, de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 125 °C, de aproximadamente 145 °C a aproximadamente 155 °C y de aproximadamente 160 °C a aproximadamente 210 °C. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende cinco endotermas a aproximadamente 90,1 °C, a aproximadamente 100,7 °C, a aproximadamente 117,9 °C, a aproximadamente 149,7 °C, y a aproximadamente a 181,6 °C, respectivamente. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial que es sustancialmente como se muestra en la Fig. 3. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una curva termogravimétrica de un análisis termogravimétrico (TGA) que indica un contenido total de sólidos de aproximadamente 0,4 % en peso sobre el intervalo de temperatura de aproximadamente 25-95,5 °C.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula:

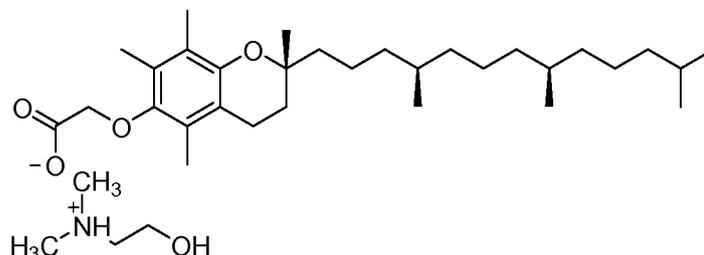


o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está presente como una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende dos picos a aproximadamente 18,40 y 19,77° 2 θ , o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende además picos a aproximadamente 4,28 y 10,75° 2 θ . En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende además un pico a aproximadamente 19,00° 2 θ . En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende además 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos los picos a aproximadamente 6,45, 12,90, 16,17, 16,73, 17,31, 17,72, 20,96, 21,72, 28,08, 28,71, 29,70, 31,05, 31,63, 32,25, 34,60, 35,18, 36,60, y 39,02° 2 θ . En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que es sustancialmente como se muestra en la Fig. 8. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende tres endotermas de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 85 °C, y de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 250 °C, respectivamente. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende tres endotermas a aproximadamente 50 °C, a aproximadamente 80 °C, y a aproximadamente a 150 °C, respectivamente. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial que es sustancialmente como se muestra en la Fig. 9. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una curva termogravimétrica de

un análisis termogravimétrico (TGA) que indica un contenido total de sólidos de aproximadamente 2,5 % en peso sobre el intervalo de temperatura de aproximadamente 25-188,2 °C.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula:

5

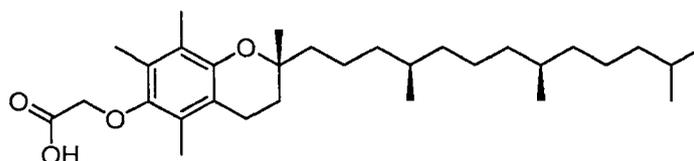


o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto está presente como una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende un pico a aproximadamente 21,73° 2 θ o un hidrato, del mismo. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende además picos a aproximadamente 9,34, 14,90, 16,06, 17,33, 18,51, y 22,94° 2 θ . En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende además dos picos a aproximadamente 20,22° 2 θ . En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende además 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o todos los picos a aproximadamente 10,05, 11,19, 14,13, 24,04, 27,65, 28,14, 29,73, 30,30, 31,06, 32,02, 33,45, y 34,49° 2 θ . En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que es sustancialmente como se muestra en la Fig. 12. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende tres endotermas de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C, de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 80 °C, y de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 95 °C. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende tres endotermas a aproximadamente 47 °C, a aproximadamente 73 °C, y a aproximadamente a 87 °C, respectivamente. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una isoterma de calorimetría de barrido diferencial que es sustancialmente como se muestra en la Fig. 13. En algunas realizaciones, la forma polimórfica tiene una curva termogravimétrica de un análisis termogravimétrico (TGA) que indica un contenido total de sólidos de aproximadamente 7,7 % en peso sobre el intervalo de temperatura de aproximadamente 25-207 °C.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que incluye las formas polimórficas de la presente divulgación y un excipiente. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración: oral, intraadiposal, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposomal, local, mucosal, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en medicina forense, en composiciones lipídicas, mediante un catéter, mediante un sonda, mediante infusión continua, mediante infusión, mediante inhalación, mediante inyección, mediante administración local, o mediante perfusión localizada. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para la administración oral, intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, tópica o mediante inhalación.

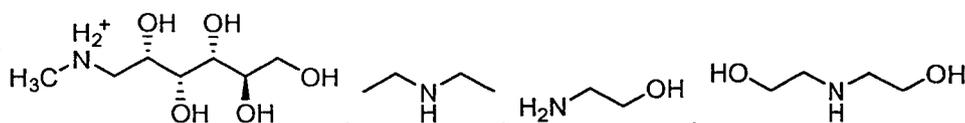
En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

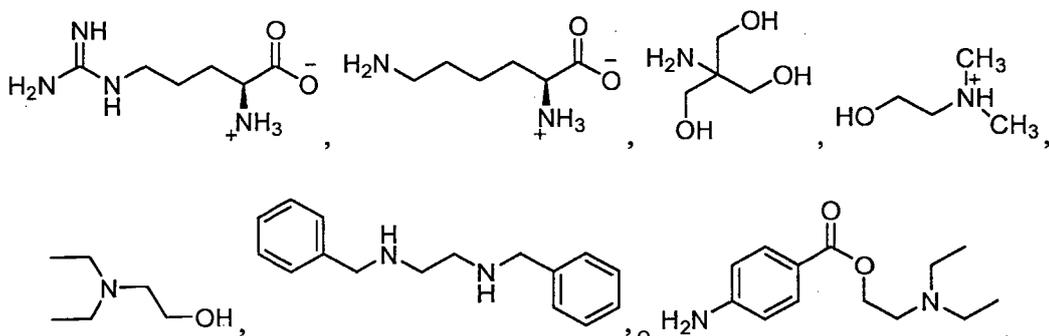
40



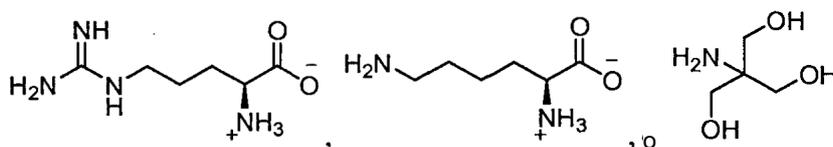
para obtener una forma polimórfica que comprende combinar una cantidad molar aproximadamente igual de una base y el compuesto en un disolvente alcohólico y mezclar durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, la base es

45





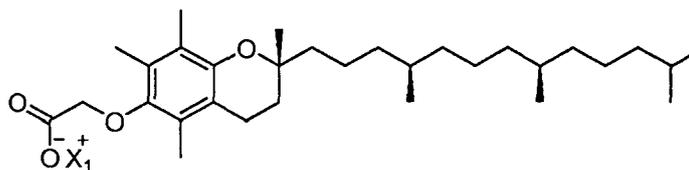
5 En algunas realizaciones, la base es:



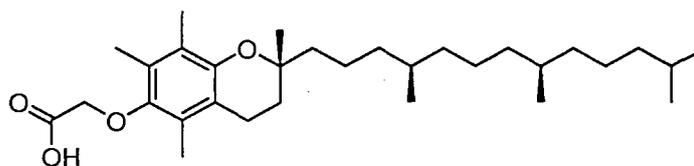
10 En algunas realizaciones, el disolvente alcohólico es de la fórmula: HO-R₁, en la que R₁ es alquilo_(C₁₋₆). En algunas realizaciones, el disolvente alcohólico es metanol, 1-butanol, o alcohol isopropílico. En algunas realizaciones, el disolvente alcohólico es alcohol isopropílico. En algunas realizaciones, el método comprende además permitir que la solución se evapore lentamente a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, el método comprende además permitir que se produzca la evaporación a flujo constante de nitrógeno gas. En algunas realizaciones, el flujo constante de nitrógeno tiene una presión de aproximadamente 0,137 bares (2 psi).

En otro aspecto más, la presente invención proporciona las composiciones o los compuestos farmacéuticos de acuerdo con la invención para su uso en un método de tratar o evitar una enfermedad hiperproliferativa, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición o compuesto farmacéutico de la presente divulgación. En algunas realizaciones, la enfermedad hiperproliferativa es un cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, un tumor de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, melanoma, linfoma, o mieloma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar a dicho sujeto un segundo tratamiento. En algunas realizaciones, el segundo tratamiento es una inmunoterapia o cirugía. En algunas realizaciones, el segundo tratamiento es una inmunoterapia. En algunas realizaciones, la inmunoterapia comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de trastuzumab, linfocitos T transferidos de forma adoptiva, o un anticuerpo terapéutico. En algunas realizaciones, el anticuerpo terapéutico se une selectivamente a HER2/neu. En algunas realizaciones, la inmunoterapia es trastuzumab. En algunas realizaciones, la inmunoterapia comprende administrar linfocitos T transferidos de forma adoptiva al paciente. En algunas realizaciones, los linfocitos T transferidos de forma adoptiva se diseñan para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) en el paciente. En algunas realizaciones, la inmunoterapia comprende administrar un anticuerpo inmunomodulador al paciente en algunas realizaciones, el anticuerpo inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1, anti-4-1-BB, anti-GITR, anti-TIM3, anti-LAG3, anti-TIGIT, anti-CTLA-4 o un anticuerpo anti-LIGHT. En otras realizaciones, el tratamiento secundario es radioterapia o un agente quimioterapéutico. En otras realizaciones, el tratamiento secundario es cirugía. En otras realizaciones, el tratamiento secundario es un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es antraciclina, taxanos, metotrexato, mitoxantrona, estramustina, doxorubicina, etopósido, vinblastina, carboplatino, vinorelbina, 5-fluorouracilo, cisplatino, topotecán, ifosfamida, ciclofosfamida, epirrubicina, gemcitabina, vinorelbina, irinotecán, etopósido, vinblastina, pemetrexed, melfalano, capecitabina, oxaliplatino, inhibidores de BRAF, e inhibidores de TGF.

40 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para preparar una sal de la fórmula:



45 en la que: X₁⁺ es una base protonada; que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



con la base suficiente para formar una sal; o un hidrato de la misma.

La base es: meglumina, dietilamina, etanolamina, dietanolamina, L-arginina, L-lisina, colina, tris-hidroximetilamina, N,N-dimetiletanolamina, 2-dietiletanolamina, dibenciletilendiamina, o procaína; o un hidrato de la misma. En algunas realizaciones, la base es etanolamina, L-arginina, L-lisina, colina, tris-hidroximetilamina, o N,N-dimetiletanolamina. En algunas realizaciones, la base es L-arginina, L-lisina, o tris-hidroximetilamina.

Otros objetivos, características y ventajas de la presente divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Téngase en cuenta que simplemente porque un compuesto en particular se atribuya a una fórmula genérica particular no significa que no pueda pertenecer a otra fórmula genérica.

Breve descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente determinados aspectos de la presente divulgación. La invención se puede entender mejor haciendo referencia a uno de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en el presente documento.

Fig. 1 - El difractograma CuK α de rayos-x en polvo del ácido libre α -TEA. El difractograma muestra que los picos dominantes del ácido libre son a aproximadamente 17,78° 2 θ .

Fig. 2 - Un difractograma CuK α de rayos-x en polvo de las sales de etanolamina candidatas de los paneles 1-3 en comparación con los espectros del ácido libre α -TEA. Los espectros del ácido libre se muestran en la parte inferior, la sal de etanolamina del panel 2 se muestra en segundo lugar de la parte inferior, la sal de etanolamina del panel 1 se muestra en segundo lugar de los espectros de la parte superior, y la sal de etanolamina del panel 3 se muestra en la parte superior.

Fig. 3 - una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la sal de etanolamina candidata del ácido libre α -TEA que muestra cinco endotermas con tres endotermas más grandes a aproximadamente 90, 118, y 182 °C.

Fig. 4 - Un difractograma CuK α de rayos-x en polvo de una sal de arginina candidata de los paneles 1-3. Los espectros muestran un pico dominante a aproximadamente 19,74° 2 θ .

Fig. 5 - Una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la sal de arginina candidata del ácido libre α -TEA que muestra dos endotermas con las endotermas a aproximadamente 131 y 184 °C.

Fig. 6 - Un difractograma CuK α de rayos-x en polvo de una sal de lisina representativa candidata. Los espectros muestran un pico dominante a aproximadamente 9,69° 2 θ .

Fig. 7 - Una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la sal de lisina candidata del ácido libre α -TEA que muestra dos endotermas con las endotermas a aproximadamente 56 y 205 °C.

Fig. 8 - Un difractograma CuK α de rayos-x en polvo de una sal de colina representativa candidata de los paneles 1-3. Los espectros muestran un par de picos dominantes a aproximadamente 18,4 y 19,77° 2 θ .

Fig. 9 - Una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la sal de colina candidata del ácido libre α -TEA que muestra tres endotermas con las endotermas a aproximadamente 50, 80 y 150 °C.

Fig. 10 - un difractograma CuK α de rayos-x en polvo de una sal de tris candidata. Los espectros muestran un pico dominante a aproximadamente 20,14° 2 θ .

Fig. 11 - Una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la sal de tris candidata del ácido libre α -TEA que muestra dos endotermas con las endotermas a aproximadamente 106 y 192 °C.

Fig. 12 - Un difractograma CuK α de rayos-x en polvo de una sal de N,N-dimetil-etanolamina candidata representativa de los paneles 1-3. Los espectros muestran un pico dominante a aproximadamente 21,73° 2 θ .

Fig. 13 - Una isoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la sal de N,N-dimetil-etanolamina candidata del ácido libre α -TEA que muestra tres endotermas con las endotermas a aproximadamente 47, 73, y 87 °C.

5 **Fig. 14** - un gráfico que muestra las trazas de HPLC de diferentes muestras de ácidos libres α -TEA que se han sometido a diferentes tensiones para probar la estabilidad del compuesto en esta forma.

Fig. 15 - Un gráfico que muestra las trazas de HPLC de diferentes muestras de sales de lisina α -TEA que se han sometido a diferentes tensiones para probar la estabilidad del compuesto en esta forma.

10 **Fig. 16** - Un gráfico que muestra las trazas de HPLC trazas de diferentes muestras de sales de arginina α -TEA que se han sometido a diferentes tensiones para probar para probar la estabilidad del compuesto en esta forma.

15 **Fig. 17** - Un gráfico que muestra las trazas de HPLC de diferentes muestra de sales de tris α -TEA que se han sometido a diferentes tensiones para probar la estabilidad del compuesto en esta forma.

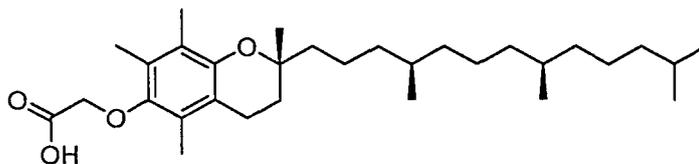
20 **Fig. 18** - Un gráfico del tamaño tumoral promedio de ratones BALB/c con un tumor de mama 4T1 en una almohadilla de grasa mamaria para el grupo del control y los ratones alimentados con una dieta que contenía la sal de lisina α -TEA.

Fig. 19 - Un gráfico del análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia de los ratones BALB/c en una dieta de sal de lisina α -TEA en comparación con ratones alimentados con una dieta de control análoga a la de nutrientes.

Descripción de realizaciones ilustrativas

25

La presente divulgación proporciona en un aspecto, las sales del compuesto:



30 y las formas polimórficas de las mismas. En otro ejemplo no limitante, la presente divulgación se refiere a las composiciones farmacéuticas de las formas polimórficas y al método de preparación de estos compuestos y los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades.

L Definiciones

35

Cuando se usan en el contexto de un grupo químico: "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "ácido carboxílico", "carboxi", o "carboxilo" significa -C(=O)OH (escrito también como -COOH o -CO₂H); "carboxilato" significa -C(=O)O⁻ (escrito también como -COO⁻ o -CO₂⁻); "halo" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I. Cualquier valencia indefinida en un átomo de una estructura que se muestra en esta solicitud representa de manera implícita un átomo de hidrógeno unido al átomo.

40

En el contexto de las fórmulas químicas, el símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un doble enlace; y "≡" significa un triple enlace. El símbolo "◄" significa un enlace sencillo donde el grupo unido al extremo grueso del borde está "fuera de la página". el símbolo "◄◄" significa un enlace sencillo donde el grupo unido al extremo grueso del borde está "dentro de la página". El símbolo "~~~~" significa un enlace sencillo donde la conformación (por ejemplo, tanto R como S) o la geometría es indefinida (por ejemplo, tanto E como Z).

45

Para los grupos y clases siguientes, los siguientes subíndices entre paréntesis definen además el grupo/clase del siguiente modo: "(C_n)" define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. "(C_{≤n})" define el número máximo (n) de átomos de carbono que puede estar en el grupo/clase, con el número mínimo tan pequeño como sea posible para el grupo en cuestión, por ejemplo, "alquilo_(C_{≤8})". Por ejemplo, "alquilo_(C_{≤10})" designa aquellos grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier intervalo derivable del anterior (por ejemplo, 3 a 10 átomos de carbono)). (C_{n-n'}) define el número mínimo (n) y máximo (n') de átomos de carbono en el grupo. De manera similar, "alquilo_(C₂₋₁₀)" designa aquellos grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier intervalo derivable del anterior (por ejemplo, 3 a 10 átomos de carbono)).

50

55

El término "saturado" como se usa en el presente documento significa que el compuesto o grupo así modificado no tiene un dobles enlaces carbono-carbono y no tiene triples enlaces carbono-carbono, Excepto como se indica a continuación. El término no excluye múltiples enlaces carbono-heteroátomo, por ejemplo, un doble enlace carbono oxígeno o un doble enlace carbono-nitrógeno. Por otra parte, no se excluye que se pueda producir un doble enlace

60

carbono-carbono como parte del tautomerismo ceto-enol o del tautomerismo imina/enamina.

El término "alifático" cuando se usa sin el modificador "sustituido" significa que el compuesto/grupo así modificado es en compuesto o grupo hidrocarburo acíclico o cíclico, pero no aromático. En compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono se pueden unir juntos en cadenas lineales, cadenas ramificadas, o anillos no aromáticos (alicíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos pueden estar saturados, es decir, unidos por enlaces sencillo (alcanos/alquilo), o insaturados, con uno o más dobles enlaces (alquenos/alqueno) o con uno o más triples enlaces (alquinos/alquino). Cuando el término "alifático" se usa sin el modificador "sustituido" solo están presentes los átomos de carbono e hidrógeno. Cuando el término se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido de manera independiente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂.

El término alquilo, cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como el punto de unión, una estructura lineal o ramificada, de ciclo, cíclica o acíclica, y sin átomos diferentes que el carbono y el hidrógeno. Por tanto, como se usa en el presente documento, cicloalquilo es un subconjunto de alquilo. Los grupos -CH₃ (Me), -CH₂CH₃ (Et), -CH₂CH₂CH₃ (*n*-Pr), -CH(CH₃)₂ (*iso*-Pr), -CH(CH₂)₂ (ciclopropilo), -CH₂CH₂CH₂CH₃ (*n*-Bu), -CH(CH₃)CH₂CH₃ (*sec*-butilo), -CH₂CH(CH₃)₂ (*iso*-butilo), -C(CH₃)₃ (*terc*-butilo), -CH₂C(CH₃)₃ (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitantes de grupos alquilo. Cuando se usa cualquiera de estos términos con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido de manera independiente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos: -CH₂OH, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂CH₂Cl. Un "alcano" se refiere al compuesto H-R, en el que R es alquilo. El término "alcohol" es un alcano como el término que se define en el presente documento en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han sustituido con un grupo hidroxilo.

El término "heteroarilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno como el punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una o más estructuras de anillos aromáticos en las que al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que el grupo heteroarilo consiste en átomos no diferentes de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Tal como se usa en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo, y/o aralquilo (limitación que permite el número de carbonos) unido al anillo aromático o al sistema de anillos aromáticos. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furanilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo (Im), isoxazolilo, metilpiridinilo, oxazolilo, fenilpiridinilo, piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El término "*N*-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con un átomo de nitrógeno como el punto de unión. Un "heteroareno" se refiere al compuesto H-R, en el que R es heteroarilo. Piridina y quinolina son ejemplos no limitantes de heteroarenos. Cuando estos términos se usan con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂.

El término "heterocicloalquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno como el punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una o más estructuras del anillo no aromático en el que al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que el grupo heterocicloalquilo consiste en átomos no diferentes de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Tal como se usa en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (limitación que permite el número de carbonos) unidos al anillo o al sistema de anillos. También, el término no excluye la presencia de uno o más dobles enlaces en el anillo o sistema de anillos, con la condición de que el grupo resultante siga siendo no aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropirano, pirano, oxirano, y oxetano. El término "*N*-heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo con un átomo de nitrógeno como el punto de unión. Cuando estos términos se usan con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, -S(O)₂NH₂, o -C(O)OC(CH₃)₃ (*terc*-butiloxicarbonilo, BOC).

El término "alquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NHR, en el que R es un alquilo, como se definen anteriormente tales términos. Los ejemplos no limitantes incluyen: -NHCH₃ y -NHCH₂CH₃. El término "dialquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: -N(CH₃)₂ y -N(CH₃)(CH₂CH₃). De manera similar, un trialquilamino es el grupo -RR'R" en el que R, R', y R" pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: -N(CH₃)₃⁺ y -N(CH₃)₂(CH₂CH₃)⁺. Asimismo, un grupo trialquilamino forma una carga positiva cuando se une a otro compuesto. Cuando se usa cualquiera de estos términos con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno unidos

al átomo de carbono se han sustituido de manera independiente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂.

- 5 El uso de la palabra "un" o "uno/una" cuando se usa junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o en la memoria descriptiva puede significar "uno", pero también está en consonancia con el significado de "uno/a o más", "al menos uno/a", y "uno/a o más de uno/a".

- 10 A lo largo de la presente solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación de error inherente para el dispositivo, el método que se está empleando para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos de estudio. Cuando se usan en el contexto de la difracción de rayos-x en polvo, los términos "aproximadamente" y sustancialmente" se usan de manera indistinta para indicar un valor de $\pm 0,5^\circ 2\theta$ del valor indicado, preferentemente un valor de $\pm 0,2^\circ 2\theta$ del valor indicado. Cuando se usan en el contexto de la calorimetría de barrido diferencial, el análisis termogravimétrico, o las temperaturas de transición vítrea, los términos
- 15 "aproximadamente" y "sustancialmente" se usan de manera indistinta para indicar un valor de $\pm 10^\circ\text{C}$ relativo al máximo del pico, preferentemente un valor de $\pm 2^\circ\text{C}$ relativo al máximo del pico.

- 20 El término "base" cuando se usa en el contexto de la presente solicitud representa un compuesto que contiene un grupo que tiene un único par de electrones o un enlace lábil y muy polarizado tal como un butillitio análogo a alcano metálico o un reactivo de Grignard. Dichas bases pueden formar un compuesto cargado positivamente que interactúa con el carboxilato cargado negativamente para formar una "sal". En algunas realizaciones, la base es una base nitrogenada que contiene un átomo de nitrógeno con un único par de electrones que pueden actuar como una base de Lewis tradicional. Dichas bases nitrogenadas son un compuesto que contiene al menos un amino, alquilamino, dialquilamino, trialquilamino, o un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo que contiene al menos un átomo
- 25 de nitrógeno. En algunas realizaciones, la base puede ser una versión sustituida de estos compuestos en la que la versión sustituida comprende un compuesto en el que al menos un átomo de hidrógeno se ha sustituido con -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂.

- 30 Los términos "comprenden", "tienen" e "incluyen" son verbos copulativos abiertos. Las formas o los tiempos verbales de uno o más de estos verbos, tales como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tiene", "incluye" y "que incluye", también son abiertos. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" una o más etapas no se limita a poseer solo una o más de esas etapas y también cubre otras etapas no relacionadas.

- 35 El término "eficaz", como se usa este término en la memoria descriptiva y/o reivindicaciones, significa adecuado para llevar a cabo un resultado deseado, esperado, o previsto. "Cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz", cuando se usa en el contexto de tratar a un paciente o sujeto con un compuesto significa la cantidad del compuesto que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento contra la enfermedad.

- 40 El término "hidrato", cuando se usa como un modificador de un compuesto, significa que el compuesto tiene menos de una (por ejemplo, hemihidrato), una (por ejemplo, monohidrato), o más de una (por ejemplo, dihidrato) moléculas de agua asociadas con cada molécula de compuesto, tal como en formas sólidas del compuesto.

- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término "CI₅₀" se refiere a una dosis inhibitoria que es el 50% de la respuesta máxima obtenida. Esta medida cuantitativa indica qué cantidad de un fármaco concreto u otra sustancia (inhibidor) es necesaria para inhibir a la mitad un proceso biológico, bioquímico o químico concreto (o un componente de un proceso, es decir, una enzima, célula, receptor celular o microorganismo).

- 50 Un "isómero" de un primer compuesto es un compuesto diferente en el que cada molécula contiene los mismos átomos constituyentes que el primer compuesto, pero en el que difiere la configuración de aquellos átomos en tres dimensiones.

- 55 Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un ser humano, mono, vaca, caballo, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, una cobaya o especies transgénicas de los mismos. En determinadas realizaciones, el paciente o sujeto es un primate. Los ejemplos no limitantes de sujetos humanos son adultos, jóvenes, bebés y fetos.

- 60 Tal como se usa generalmente en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos, órganos. y/o fluidos corporales de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones acordes a una relación beneficio/riesgo razonable.

- 65 "Prevención" o "prevenir" incluye: (1) inhibir la aparición de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra ninguna o toda la patología o

sintomatología de la enfermedad y/o (2) ralentizar la aparición de la patología o la sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o no muestra ninguna o la totalidad de la patología o sintomatología de la enfermedad.

- 5 Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el que los mismos átomos se unen a los mismos átomos diferentes, pero en el que difiere la configuración de aquellos átomos en tres dimensiones. "Enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes especulares entre sí, como las manos izquierda y derecha. "Diastereómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros. Las moléculas quirales contienen un centro quiral, denominado también un estereocentro o centro estereogénico, que es cualquier punto, aunque no necesariamente un átomo, en grupos que soportan una molécula, de tal manera que un intercambiador de cualesquiera dos grupos conduce a un estereoisómero. En compuestos orgánicos, el centro quiral es normalmente un átomo de carbono, fósforo o azufre, se piensa que es también posible para otros átomos ser estereocentros en compuestos orgánicos e inorgánicos. Una molécula puede tener múltiples estereocentros, dando lugar está a muchos estereoisómeros. En compuestos cuyo estereoisomerismo es debido a centros estereogénicos tetraédricos (por ejemplo, un carbono tetraédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticamente posibles no excederá de 2^n , donde n es el número de estereocentros tetraédricos. Las moléculas con simetría tienen frecuentemente menos del número máximo posible de estereoisómeros. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica. Como alternativa, una mezcla de enantiómeros puede estar enantioméricamente enriquecida de tal manera que el enantiómero está presente en una cantidad mayor del 50 %.
- 10 Normalmente, los enantiómeros y/o diastereómeros pueden resolverse o separarse usando técnicas conocidas en la materia. Se contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el cual no se ha definido la estereoquímica, este estereocentro o eje de quiralidad puede estar presente en su forma R, forma S, o como una mezcla de las formas R y S, incluyendo las mezclas racémicas y no racémicas. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente exento de otros estereoisómeros" significa que la composición contiene \leq 15 %, más preferentemente \leq 10 %, incluso más preferentemente \leq 5 %, o lo más preferente \leq 1 % de otro(s) estereoisómero(s).

- "Tratamiento" o "que trata" incluye (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, detiene el desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología), (2) mejorar una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, revertir la patología y/o sintomatología) y/o (3) efectuar cualquier disminución medible en una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad.

- 35 Las definiciones anteriores reemplazan cualquier definición conflictiva en cualquiera de las referencias que se incorporan en el presente documento como referencia. El hecho de que se definan determinados términos, sin embargo, no debe considerarse como indicativo de que cualquier término que no esté definido es indefinido. Más bien, se cree que todos los términos utilizados describen la invención en términos tales que un experto en la materia puede apreciar el alcance y la práctica de la presente invención.

40 II. Sales de α -TEA y métodos sintéticos

- Mientras que el compuesto una eficacia mejorada en el tratamiento de los mencionados tumores, α -TEA ha demostrado ser difícil de formular en un fármaco comercialmente satisfactorio dado su naturaleza análoga al cristal líquido y la capacidad de deformarse fácilmente cuando se manipula. A fin de superar este desafío, en algunas realizaciones, la presente divulgación describe intentos de sintetizar una sal de α -TEA utilizando varias bases diferentes que presentan propiedades mejoradas de α -TEA. Durante el desarrollo de la presente divulgación, se examinaron 16 bases potenciales. De las bases, 6 formaron sales cristalinas que mostraron características mejoradas sobre el ácido libre de α -TEA. Las tres sales de α -TEA, las sales de lisina, arginina, y tris, se aislaron y estudiaron en detalle. Estas tres sales presentaron propiedades físicas mejoradas sobre el ácido libre sin ninguna pérdida de actividad.

- Las sales de α -TEA se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la sección de Ejemplos siguiente. Estos métodos pueden modificarse y optimizarse adicionalmente usando los principios y técnicas de la química orgánica como se aplican por una persona experta en la materia. Dichos principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007), que se incorpora por referencia en el presente documento.

- Las sales de α -TEA pueden contener uno o más átomos de carbono o nitrógeno sustituidos asimétricamente, y se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Por tanto, se pretende que todas las formas quirales, diastereoméricas, las formas racémicas, las formas epiméricas, y todas las formas isómeras geométricas sean de una estructura, a no ser que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica concretas. Las sales de α -TEA pueden producirse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En algunas realizaciones, se obtiene un diastereómero individual.
- 65 Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración S o R.

Además, se pretende que los átomos que constituyen las sales de α -TEA de la presente invención incluyan todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, como se usa en el presente documento, los incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C , y ^{14}C . De manera similar, se contempla que uno o más átomo(s) de carbono de un compuesto de la presente invención pueda(n) estar sustituido(s) por un(os) átomo(s) de silicio. Asimismo, se contempla que uno o más átomo(s) de oxígeno de las sales de α -TEA pueda(n) estar sustituido por un(os) átomo(s) de azufre o selenio.

Las sales de α -TEA y la forma polimórfica de la misma pueden tener también la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicas que, ser de acción más duradera que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, absorberse más fácilmente que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor aclaramiento) que, y/o tener otras ventajas farmacológicas, físicas, o químicas útiles respecto de, los compuestos conocidos en la técnica anterior para su uso en las indicaciones indicadas en el presente documento.

III. Enfermedades hiperproliferativas

Las enfermedades hiperproliferativas incluyen generalmente cualquier enfermedad que produzca una célula que comienza a reproducirse de manera incontrolable tal como, por ejemplo, cáncer. En el cáncer, el ciclo apoptótico normal de la célula está interrumpido y por tanto, los agentes que pueden inducir la apoptosis en la célula pueden ser importantes agentes terapéuticos para tratar estas enfermedades de los compuestos de α -TEA que se han mostrado que conducen a la apoptosis celular y como tales pueden usarse potencialmente para tratar varios tipos de líneas de cáncer. Como tales, las sales de α -TEA y las formas polimórficas de las mismas pueden utilizarse como tratamientos eficaces para los cánceres tales como un tumor endometrial, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de hígado, cáncer de colon, linfoma, o melanoma. En diversos aspectos, se anticipa que las sales y las formas polimórficas de la presente invención puede usarse para tratar virtualmente cualquier neoplasia maligna.

Los compuestos y las formas polimórficas pueden usarse para tratar células cancerosas incluyendo, aunque no de forma limitativa células de la vejiga, sangre, hueso, médula ósea, cerebro, mama, colon, esófago, gastrointestinales, goma, cabeza, riñón, hígado, pulmón, nasofaringe, cuello, ovario, próstata, piel, estómago, páncreas, testículos, lengua, cuello de útero o útero. Además, el cáncer puede usarse específicamente con el siguiente tipo histológico, aunque no se limita a estos: neoplasia maligna; carcinoma; carcinoma, indiferenciado; carcinoma de células gigantes y fusiformes; carcinoma microcítico; carcinoma papilar; carcinoma escamocelular; carcinoma linfoepitelial; carcinoma de células basales; pilomatrix carcinoma; carcinoma de células transicionales; carcinoma de células transicionales papilares; adenocarcinoma; gastrinoma maligno; colangiocarcinoma; carcinoma hepatocelular; carcinoma hepatocelular combinado y colangiocarcinoma; adenocarcinoma trabecular; carcinoma adenoideo quístico; adenocarcinoma en pólipo adenomatoso; adenocarcinoma, poliposis familiar de colon; carcinoma sólido; tumores carcinoides malignos; adenocarcinoma bronquialveolar; adenocarcinoma papilar; carcinoma de células cromóforas; carcinoma acidófilo; adenocarcinoma oxifílico; carcinoma basófilo; adenocarcinoma de células claras; carcinoma de células granulares; adenocarcinoma folicular; adenocarcinoma papilar y folicular; carcinoma esclerosante no encapsulante; carcinoma de la corteza de las glándulas suprarrenales; carcinoma endometrioide; carcinoma de apéndice de la piel; adenocarcinoma apocrino; adenocarcinoma sebáceo; adenocarcinoma ceruminoso; carcinoma mucoepidermoide; cistadenocarcinoma; cistadenocarcinoma papilar; cistadenocarcinoma seroso papilar; cistadenocarcinoma mucinoso; adenocarcinoma mucinoso; carcinoma de células en anillo de sello; carcinoma ductal infiltrante; carcinoma medular; carcinoma lobular; carcinoma inflamatorio; enfermedad de Paget de seno; carcinoma de células acinares; carcinoma adenoescamoso; adenocarcinoma con metaplasia escamosa; Timoma maligno; tumor del estroma de ovarios maligno; Tecoma maligno; Tumor de células de la granulosa maligno; androblastoma maligno; carcinoma de células de Sertoli; Tumor de células de Leydig maligno; Tumor de células lipídicas maligno; paraganglioma maligno; paraganglioma extramamario maligno; feocromocitoma; glomangiosarcoma; melanoma maligno; melanoma amelanocítico; melanoma de diseminación superficial; melanoma maligno en nevo pigmentado gigante; melanoma de células epiteloideas; nevo azul maligno; sarcoma; fibrosarcoma; histiocitoma fibroso maligno; mixosarcoma; liposarcoma; leiomiomasarcoma; rabiomasarcoma; rabiomasarcoma embrionario; rabiomasarcoma alveolar; sarcoma estromal; tumor mixto maligno; tumor mixto mulleriano; nefroblastoma; hepatoblastoma; carcinosarcoma; mesenquimoma maligno; Tumor de Brenner maligno; tumor filloide maligno; sarcoma sinovial; mesotelioma maligno; disgerminoma; carcinoma embrionario; teratoma maligno; estroma ovárico maligno; coriocarcinoma; mesonefrofroma maligno; hemangiosarcoma; hemangioendotelioma maligno; Sarcoma de Kaposi; hemangiopericitoma maligno; linfangiosarcoma; osteosarcoma; osteosarcoma yuxtacortical; condrosarcoma; condroblastoma maligno; condrosarcoma mesenquimal; Tumor de células gigantes del hueso; sarcoma de Ewing; Tumor odontogénico maligno; odontosaecoma ameloblástico; ameloblastoma maligno; fibrosaecoma ameloblástico; pinealoma maligno; cordoma; glioma maligno; ependimoma; astrocitoma; astrocitoma protoplásmico; astrocitoma fibrilar; astroblastoma; glioblastoma; oligodendroglioma; oligodendroblastoma; tumor neuroectodérmico primitivo; sarcoma cerebelar; ganglioneuroblastoma; neuroblastoma; retinoblastoma; tumor neurogénico olfatorio; meningioma maligno; neurofibrosarcoma; neurilemoma maligno; Tumor de células granulares maligno; linfoma maligno; enfermedad de Hodgkin; Hodgkin; paragranuloma; linfoma linfocítico pequeño maligno; linfoma maligno de células grandes difusas; linfoma folicular maligno por micosis fungoides; otros linfomas de hodgkin no especificados;

5 histiocitosis maligna; mieloma múltiple; sarcoma mastocítico; enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado; leucemia; leucemia linfoide; leucemia de células plasmáticas; Eritroleucemia; leucemia de células de linfosarcoma; leucemia mielóide; leucemia basófila; leucemia eosinófila; leucemia monocítica; leucemia de mastocitos; leucemia megacarioblástica; sarcoma mielóide; y leucemia de células pilosas. En determinados aspectos, el tumor comprende un osteosarcoma, angiosarcoma, rabdosarcoma, leiomiomasarcoma, sarcoma de Ewing, glioblastoma, neuroblastoma, o leucemia.

IV. X. Formulaciones farmacéuticas y Rutas de Administración

10 Para la administración a un mamífero que necesita de dicho tratamiento, las sales de α -TEA en una cantidad terapéuticamente eficaz se pueden usar en combinación con uno o más excipientes adecuados para la ruta de administración indicada. Las sales de α -TEA se pueden usar cuando se premezclan con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato magnésico, óxido magnésico, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato
15 sódico, polivinilpirrolidona, y/o poli(alcohol vinílico), y a continuación se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Como alternativa, las sales de α -TEA pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico y/o diversos tampones. Otros excipientes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica.

20 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas útiles en la presente divulgación se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o contener transportadores y excipientes farmacéuticos convencionales tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc.

25 En algunas realizaciones, las sales de α -TEA se administran mediante varios métodos, por ejemplo, oralmente o mediante inyección (p.ej., subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, etc.). Dependiendo de la ruta de administración, las sales activas de α -TEA pueden estar revestidas con un material para proteger el compuesto de la acción de los ácidos y otras condiciones naturales que puedan inactivar el compuesto. También pueden administrarse por perfusión/infusión continua de una enfermedad o sitio de la herida.

30 Para administrar el compuesto terapéutico por una vía distinta a la administración parenteral, en algunas realizaciones, puede ser necesario recubrir las sales de α -TEA o administrarlo simultáneamente las sales de α -TEA con, un material para impedir su inactivación. Por ejemplo, el compuesto terapéutico se puede administrar a un paciente en un vehículo apropiado, por ejemplo, liposomas o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones salinas y soluciones acuosas tamponadas. Los liposomas incluyen emulsiones CGF de agua en aceite en agua, así como liposomas convencionales.

40 En algunas realizaciones, las sales terapéuticas de α -TEA se administran también por vía parenteral, intraperitoneal, intraespinal o intracerebral. Se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, Estas preparaciones pueden contener, en algunas realizaciones, un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos.

45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles (en los casos donde sean hidrosolubles) y también están previstos polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que pueda inyectarse fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y ha de preservarse frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El transportador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (tales como, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los
50 mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. Puede lograrse la prevención de la acción de microorganismos mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. Puede lograrse la absorción prolongada de las composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

60 Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando las sales terapéuticas de α -TEA en la cantidad necesaria en un disolvente adecuado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto terapéutico en un transportador estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la
65 preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado al vacío y criodesecado, que proporcionan un polvo del principio activo (es decir, el compuesto terapéutico) más cualquier

ingrediente adicional deseado a partir de una solución de los mismos previamente esterilizado por filtración.

5 las sales terapéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un transportador comestible asimilable. El compuesto terapéutico y otros ingredientes también pueden atraparse en una cápsula de gelatina de vaina dura o blanda, comprimirse en comprimidos, o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. para la administración terapéutica oral, las sales terapéuticas de α -TEA pueden utilizarse con excipientes y usarse en la forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. El porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse. La cantidad de las sales terapéuticas de α -TEA en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

15 Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma farmacéutica unitaria usada en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de sales terapéuticas de α -TEA calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el transportador farmacéutico necesario. La especificación para las formas farmacéuticas unitarias de la invención está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas de las sales terapéuticas de α -TEA y del efecto terapéutico concreto que se vaya a lograr y de (b) las limitaciones inherentes en la técnica de formar compuestos de dicho compuesto terapéutico para el tratamiento de una dolencia seleccionada en un paciente.

25 El compuesto terapéutico también puede administrarse por vía tópica a la piel, ojos o mucosa. Como alternativa, Si se desea un suministro local a los pulmones, el compuesto terapéutico puede administrarse por inhalación en una formulación en polvo seco o en aerosol.

30 Las sales activas se administran en una dosis terapéuticamente eficaz suficiente para tratar una dolencia asociada con una dolencia en un paciente. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto se puede evaluar en un sistema de modelo animal que puede ser predictivo de la eficacia en el tratamiento de la enfermedad en seres humanos, como los sistemas de modelos que se muestran en los ejemplos y dibujos.

35 La cantidad de dosificación real de las sales de α -TEA de la presente divulgación o composición que comprende las sales de α -TEA de la presente divulgación administrada a un sujeto puede determinarse por factores físicos y fisiológicos tales como la edad, el sexo, el peso corporal, la gravedad de la dolencia, el tipo de enfermedad que se está tratando, las intervenciones terapéuticas anteriores o concurrentes, la idiopatía del sujeto y la ruta de administración. Estos factores pueden ser determinados por un experto en la materia. El facultativo responsable de la administración determinará la concentración de principio activo (o principios activos) en una composición y la(s) dosis adecuada(s) para el sujeto individual. La dosis puede ser ajustada por el cada médico en caso de cualquier complicación.

40 Una cantidad eficaz normalmente variará de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, en una o más administraciones de dosis al día, durante uno o varios días (dependiendo, por supuesto, del modo de administración y los factores mencionados anteriormente). En algunas realizaciones particulares, la cantidad es inferior a 5.000 mg por día con un intervalo de 100 mg a 4500 mg por día.

45 La cantidad eficaz puede ser inferior a 10 mg/kg/día, inferior a 100 mg/kg/día, inferior a 250 mg/kg/día, inferior a 100 mg/kg/día, inferior a 50 mg/kg/día, inferior a 25 mg/kg/día o inferior a 10 mg/kg/día. Alternativamente, puede estar en el intervalo de 1 mg/kg/día a 200 mg/kg/día.

50 En otros ejemplos no limitantes, una dosis también comprende de aproximadamente 10 mg/kg/de peso corporal, aproximadamente 100 mg/kg/de peso corporal, aproximadamente 10 g/kg/de peso corporal, aproximadamente 5 g/kg de peso corporal o más por administración y cualquier intervalo que pueda derivarse a partir de los mismos. En ejemplos no limitantes de un intervalo derivable de los números relacionados en el presente documento, se puede administrar un intervalo de aproximadamente 1 mg/kg/de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg/de peso corporal, un intervalo de aproximadamente 5 g/kg/de peso corporal a aproximadamente 10 g/kg/de peso corporal, etc., basándose en los números descritos anteriormente.

60 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende, por ejemplo, al menos aproximadamente el 0,1% de una sal de α -TEA descrita en la presente divulgación. En otras realizaciones, el compuesto de la presente divulgación comprende entre aproximadamente el 0,25 % y aproximadamente el 75% del peso de la unidad, o entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 60 % o entre aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10%, por ejemplo, y cualquier intervalo derivado de los anteriores.

65 Se contemplan dosis únicas o múltiples de los agentes. Los intervalos de tiempo deseados para la administración de dosis múltiples se pueden determinar por un experto en la materia que no emplee más que la experimentación rutinaria. Como ejemplo, a los sujetos se les pueden administrar dos dosis diarias a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, el agente se administra una vez al día.

Las sales de α -TEA se pueden administrar en un calendario rutinario. Como se usa en el presente documento, un calendario rutinario se refiere a un período de tiempo designado predeterminado. El calendario rutinario puede abarcar períodos de tiempo idénticos o que difieran en longitud, siempre que el calendario esté predeterminado. Por ejemplo, el calendario rutinario puede implicar la administración dos veces al día, cada día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanalmente, mensualmente o cualquier número determinado de días o semanas entre ellos. Como alternativa, el calendario rutinario predeterminado puede incluir la administración dos veces al día durante la primera semana, seguido de una frecuencia diaria durante varios meses, etc. En otras realizaciones, la divulgación establece que el agente o los agentes pueden tomarse por vía oral y cuyo momento depende o no de la ingesta de alimentos.etc. Por tanto, por ejemplo, el agente puede tomarse todas las mañanas y/o todas las noches, independientemente de cuándo el sujeto haya comido o vaya a comer. En otras realizaciones, la divulgación se toma como un suplemento de la dieta. En algunas realizaciones, las sales de α -TEA se toman antes del inicio del tumor como una medida profiláctica. En otras realizaciones, las sales de α -TEA se toman como una opción de tratamiento para su uso como un agente antiproliferativo.

V. Tratamiento combinado

Además de utilizarse como una monoterapia, las sales de α -TEA descritas en la presente invención pueden también encontrar uso en tratamientos combinados. El tratamiento combinado eficaz se puede lograr con una composición única o una formulación farmacológica que incluya ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones distintas, administradas al mismo tiempo, en donde una composición incluye una sal de α -TEA, y la otra incluye el(los) segundo(s) agente(s). La otra modalidad terapéutica puede administrarse antes, simultáneamente, o tras la administración de las sales o formas polimórficas de α -TEA. La terapia que utiliza las sales o las formas polimórficas de α -TEA puede preceder o seguir a la administración del(de los) otro(s) agente(s) en intervalos que varían de minutos a semanas. En realizaciones donde el otro agente y las sales o formas polimórficas de α -TEA se administran por separado, en general, se aseguraría de que no pase un período de tiempo significativo entre el momento de cada administración, de tal manera que cada agente sería todavía capaz de ejercer un efecto combinado ventajosamente. En dichos casos, se contempla que se podría normalmente administrar las sales o las formas polimórficas de α -TEA y el otro agente terapéutico en aproximadamente 12-24 horas entre sí y, más preferentemente, en aproximadamente 6-12 horas entre sí, prefiriéndose más un tiempo de retardo de solo aproximadamente 12 horas. En algunas situaciones, puede ser deseable extender el periodo de tiempo para un tratamiento significativo, sin embargo, en el que el lapso es desde algunos días (2, 3, 4, 5, 6 o 7) a varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) entre las administraciones respectivas.

Es también concebible que se deseará más de una administración de una sal o forma polimórfica de α -TEA, o del otro agente. A este respecto, se pueden emplear varias combinaciones. A modo de ilustración, cuando las sales o las formas polimórficas de α -TEA son "A" y el otro agente es "B", son ilustrativas las siguientes permutaciones basadas en 3 y 4 administraciones totales:

A/B/A	B/A/B	B/B/A	A/A/B	B/A/A	A/B/B	B/B/B/A	B/B/A/B
A/A/B/B	A/B/A/B	A/B/B/A	B/B/A/A	B/A/B/A	B/A/A/B	B/A/A/B	B/B/B/A
A/A/A/B	B/A/A/A	A/B/A/A	A/A/B/A	A/B/B/B	B/A/B/B	B/A/B/B	B/B/A/B

Se contemplan igualmente otras combinaciones. Los ejemplos no limitantes de agentes farmacológicos que se pueden usar en la presente invención incluyen cualquier agente farmacológico conocido por ser beneficioso en el tratamiento de un cáncer o trastorno o enfermedad hiperproliferativa. En algunas realizaciones, se contemplan las combinaciones de las sales o formas polimórficas de α -TEA con la inmunoterapia, radioterapia, quimioterapia, o cirugía dirigidas a un cáncer. Se contempla también la combinación de una sal o forma polimórfica de α -TEA con más de uno de los anteriores métodos mencionados incluyendo más de un tipo de una terapia específica. En algunas realizaciones, se contempla que la inmunoterapia es un anticuerpo monoclonal que se dirige a HER2/neu tal como trastuzumab (Herceptin®) o un anticuerpo similar. En otras realizaciones, la inmunoterapia puede ser la de otros anticuerpos dirigidos al cáncer tales como alemtuzumab (Campath®), bevacizumab (Avastin®), cetuximab (Eribitux®), y panitumumab (Vectibix®) o anticuerpos conjugados tales como ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), tositumomab (Bexxar®), brentuximab vedotin (Adcetris®), ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla™), o denileuquin dititox (Ontak®) así como anticuerpos que se dirigen a células inmunitarias tales como ipilimumab (Yervoy®), tremelimumab, anti-PD-1, anti-4-1-BB, anti-GITR, anti-TIM3, anti-LAG-3, anti-TIGIT, anti-CTLA-4, o anti-LIGHT. Asimismo, en algunas realizaciones, las sales o formas polimórficas de α -TEA están previstas para ser utilizadas en tratamientos combinados con inmunoterapias basadas en células dendríticas tales como Sipuleucel-T (Provenge®) o inmunoterapias de linfocitos T adoptivos.

Asimismo, se contempla que las sales o las formas polimórficas de α -TEA se usen en combinación con un agente quimioterapéutico tal como antraciclinas, taxanos, metotrexato, mitoxantrona, estramustina, doxorubicina, etopósido, vinblastina, carboplatino, vinorelbina, 5-fluorouracilo, cisplatino, topotecán, ifosfamida, ciclofosfamida, epirubicina, gemcitabina, vinorelbina, irinotecán, etopósido, vinblastina, pemetrexed, melfalano, capecitabina, oxaliplatino, inhibidores de BRAF, e inhibidores de TGF. En algunas realizaciones, el tratamiento combinado se diseña para dirigirse a un cáncer, tal como los relacionados anteriormente. en las realizaciones preferidas, el cáncer

a tratar para el cual se diseña el tratamiento combinado es un tumor endometrial, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero o cáncer de colon.

VL Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia deberían apreciar que las técnicas divulgadas en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por el inventor para que funcionen bien en la práctica de la invención, y por tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica.

A. Métodos

1. MICROSCOPIA

15 Se usó un microscopio Universal de Zeiss configurado con una fuente de luz visible polarizada y un analizador polarizable para evaluar las propiedades ópticas de las muestras. Los especímenes se montaron normalmente en un porta de microscopio con un cubre de vidrio. Debido a la naturaleza "cerosa" del material, las preparaciones de los portas se untaron con una espátula y se anotó la apariencia. Se registraron las observaciones del tamaño y la forma de la partícula/cristal y la birrefringencia.

2. MICROSCOPIA DE CALEFACCIÓN (HSM)

20 Se usó un accesorio calefactor Linkam en tándem con el microscopio. Se montaron especímenes en un porta de microscopio con un cubre de vidrio. Las muestras se calentaron desde la temperatura ambiente a la de fusión utilizando un control de temperatura Linkam TMS 94 y un sistema de software de captura de datos Linksys 32. Se registraron las observaciones de posibles cambios de fase fusión, recristalización, descomposición, etc.

3. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTONES (^1H NMR)

30 Se analizaron las muestras mediante ^1H RMN para determinar la estequiometría (relación molar de contraión ácido a básico). Se compararon los espectros de las sales candidatas con el del ácido libre y los cambios en los desplazamientos químicos indicando la formación de sal observada. Las muestras se prepararon disolviendo en una mezcla de clorofórmico: metanol: mezcla de agua con tetrametilsilano (TMS) al 0,05 % (v/v). Se recogieron los espectros a temperatura ambiente en un espectrómetro Broker Avance III 400 MHz FT-NMR y el software Bruker Topspin (versión 2.1). Antes de cada análisis de muestras, el campo magnético que rodeaba la muestra se optimizó mediante un programa de ajuste tolerancias automatizado.

4. Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

40 La calorimetría de barrido diferencial (DSC) es una técnica usada para medir el flujo de calor característico de un artículo de prueba a medida que se analiza a través de un gradiente de temperatura en una atmósfera controlada. Se registraron las transiciones de fase térmica tales como la fusión endotérmica y la descomposición exotérmica. Se registraron los datos de DSC en un DSC de TA Instruments. En general, las muestras en el intervalo de masas de 1 a 10 mg se plegaron en bandejas de muestra de aluminio y se analizaron de 25 a aproximadamente 300 °C a 10 °C/min usando una purga de nitrógeno de 50 ml/min.

5. ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA)

50 El análisis termogravimétrico implica la determinación de la masa de un espécimen como una función de la temperatura. Se recogieron los datos de TGA en un TGA Q500 de TA Instruments. En general, las muestras en el intervalo de masa de 2 a 10 mg se colocaron en una bandeja de muestras de platino pretratada, abierta unida por un alambre fino a una microbalanza. La muestra se suspendió en un horno que se calentó de 25 a aproximadamente 250 °C a 10 °C/min usando una purga de nitrógeno a 100 ml/min. se observó un cambio en el peso de la muestra como una función de la temperatura.

6. DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO (XRD)

60 Se obtuvieron los patrones de difracción de rayos-x en polvo usando un difractómetro D8 Discovery de Broker equipado con una etapa XYZ, microscopio de vídeo láser por posicionamiento, y un detector de área HiStar bidimensional o un detector de centelleo. Se usó una fuente de radiación de $\text{CuK}\alpha$ de 1,5406 angstrom funcionando a 40 kV y 40 mA para irradiar las muestras. La óptica de rayos-X consiste en un espejo Gobel acoplado con un colimador de perforaciones de 0,5 o 1,0 mm. Se emplearon barridos continuos theta-theta, con una distancia al detector de muestras de aproximadamente 30 cm, que proporciona un rango efectivo 2 θ de 4-40 °C. Las muestras se montaron en placas de cuarzo de fondo bajo.

7. SOLUBILIDAD

Se colocaron cantidades de un tamaño de miligramos (2 mg) de cada muestra en un vial. Se añadió agua tamponada (pH 4, 7, y 10) y los viales se agitaron durante unos pocos minutos, seguido por una observación visual de los sólidos restantes. El disolvente se añadió incrementalmente hasta que se disolvieron los sólidos, o se añadió un volumen máximo de disolvente (10 ml) y se terminó el experimento.

8. HIGROSCOPICIDAD-SORCIÓN DINÁMICA DE VAPOR (DVS)

DVS es una técnica de cribado gravimétrico que mide como de rápido y cuanto de un disolvente (agua) se adsorbe por una muestra. La humedad relativa o concentración de vapor que rodea la muestra varía a la vez que se mide el cambio en la masa de la muestra. Una isoterma de sorción de vapor muestra la cantidad de equilibrio del vapor sorbido como una función de la humedad relativa. Los valores de la masa en cada etapa de humedad relativa se usan para generar la isoterma. Las isotermas se dividen en dos componentes: sorción para aumentar las etapas de humedad y desorción para disminuir las etapas de humedad. Se suministró también un gráfico de datos cinéticos que muestra el cambio en la masa y la humedad como una función del tiempo.

Se analizaron las muestras usando un analizador de sorción dinámica de vapor automatizado TA Q2000. Se secaron las muestras a 40 °C durante 5 horas y a continuación se enfriaron a 25 °C con una purga de nitrógeno seco sobre ellas hasta que no hubo pérdida de masa a una HR de 0 %. A continuación las muestras se sometieron de 0 a 95 % de HR, de nuevo a 0 % de HR a 25 °C en etapas del 5 % de HR.

9. ESTABILIDAD

Las sales escaladas y el ácido libre se cuestionaron mediante calor (sólidos almacenados a 25 y 60 °C durante 1 semana), oxidación (sólidos almacenados en el oxígeno del espacio libre a 25 °C durante 1 semana), luz (sólidos expuestos ≥1 x ICH de las condiciones confirmatorias de la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use UV), y soluciones (diluyente de HPLC-metanol) a 25 y 40 °C durante 1 semana.

Se analizaron estas muestras, junto con las de los controles sin estrés, mediante HPLC para caracterizar su estabilidad.

10. ANÁLISIS DE HPLC

Se analizaron las sales candidatas mediante la normalización del área total (TAN). Se disolvieron las muestras en metanol a una concentración de 0,8 mg/ml.

Condiciones de HPLC

Columna de HPLC:	SunFire C18, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm
Temp. de la columna:	45 °C
Enjuague del automuestreador:	25:75 de Acetonitrilo: alcohol reactivo
Caudal:	1,5 ml/min
Volumen de inyección:	10 µl
Detección UV:	215 nm
Fase móvil:	A - 0,1 % ácido acético en acetonitrilo B - 0,1 % ácido acético en alcohol reactivo

Programa de bombeo del gradiente:

Tiempo de la Etapa (minutos)	% de A	% de B	Curva
0,5	92,0	8,0	0,0
6,0	92,0	8,0	0,0
6,0	10,0	90,0	1,0
2,0	10,0	90,0	0,0
7,0	92,0	8,0	0,0

40 B. Cribado de la sal

1. CARACTERIZACIÓN DEL ÁCIDO LIBRE

El ácido libre α-TEA, lote 54543-7-34, se analizó mediante XRD, DSC, TGA, DVS y microscopía. La muestra es cristalina como se muestra por el modelo de XRD en la Fig. 1. El termograma DSC del ácido libre muestra el inicio de una endoterma de fusión a 54,5 °C. El termograma TGA muestra que el ácido libre está libre de compuestos volátiles, con una pérdida de peso del 0,2 % a 207,5 °C.

Se llevó a cabo la DVS sobre una muestra del ácido libre. El ácido libre presenta una ganancia de peso total de

aproximadamente 0,2 % en peso a 95 % de HR. Estos datos indican que el ácido libre no forma hidratos o presenta deliquesencia.

5 Se examinó el ácido libre usando un microscopio óptico. La muestra presentó zonas de aglomerados birrefringentes y amorfos. La manipulación manual de la muestra bajo aumento dio como resultado una apariencia de manchado y similar a gotículas. Este comportamiento sugiere que el ácido libre tiene alguna de las características de un cristal líquido. Los cristales líquidos son un estado de la materia que tiene propiedades entre las de un líquido convencional y las de un sólido. Los cristales líquidos son sustancias que no están ordenadas rígidamente como un sólido, pero que tienen algún grado de alineamiento. Las moléculas que tienden a ser candidatas para tener fases de cristal líquido son a menudo largas, teniendo una región central rígida y grupos terminales que son ligeramente flexibles.

2. CRIBADO DE SAL PRIMARIA (ESCALA DE 50 MG) PROCEDIMIENTOS PREPARATIVOS

15 El valor del pK_a previsto del ácido libre α -TEA es de 3,23. Basándose en estos valores de pK_a previstos, se seleccionó una biblioteca de bases formadoras de sales y se muestra en la Tabla 1. Las sales formadas con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio representan muestras de referencia.

Tabla 1: Bases formadoras de sales

Base	pK_a	Clase*
hidróxido sódico	14	I
hidróxido potásico	14	I
hidróxido de magnesio	11,4	I
meglumina	8	I
dietilamina	10,9	II
etanolamina	9,5	III
dietanolamina	9,3	III
L-arginina	13,2	I
L-Lisina	10,8	I
Colina	>11	I
tris-hidroximetilamina (Tris)	8	II
deanol,N,N-dimetiletanolamina	8,8	II
2-dietilaminoetanol	9,6	II
hidróxido de calcio	12,6	I
Benzatina, dibenciletildiamina	9,99	II
procaína	8,9	II

*Seguridad y aceptabilidad farmacéutica de los contraiones: clase I-usada sin restringir basándose en iones o metabolitos intermedios ubicuos fisiológicos; clase II-homologada universalmente, pero que no se produce naturalmente. baja toxicidad y buena tolerabilidad; clase III-homologación limitada caso por caso, alguna reactividad, alguna actividad farmacológica.

20 Inicialmente, Se llevaron a cabo una serie de experimentos que consistió en 7 sales preparadas en una escala de aproximadamente 50 mg y son el panel 1. Se preparó una solución del ácido libre en metanol y se añadieron los equivalentes molares adecuados de solución base y/o sólidos. Las muestras se mezclaron varias horas y se dejaron evaporar lentamente a temperatura ambiente con aproximadamente 0,137 bares (2 psi) de purga de nitrógeno.

25 Se llevó a cabo la caracterización de las sales resultantes usando la difracción de rayos-x (XRD). Una muestra (etanolamina) presentó un modelo cristalino diferente del material de partida del ácido libre indicando la formación posible de sal. Las seis muestras restantes produjeron materiales amorfos. Estas seis muestras se diluyeron con disolvente en un intento de aumentar la cristalinidad de las sales resultantes. Por desgracia, esta técnica tuvo un éxito limitado para aumentar la cristalinidad.

30 El candidato de sal cristalina, etanolamina, se caracterizó adicionalmente mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC). Una panorámica de los resultados se resumen en la Tabla 2.

35

Tabla 2: Panel 1

Base	Clase	ID de muestra	Aspecto	Cristalinidad/XRD	DSC
hidróxido sódico	I	116	sólido cerúleo	amorfo	N/A

(continuación)

Base	Clase	ID de muestra	Aspecto	Cristalinidad/XRD	DSC
hidróxido potásico	I	117	vítreo ¹	amorfo	N/A
hidróxido de magnesio	I	118	vítreo ¹	amorfo	N/A
meglumina	I	119	sólido cerúleo	amorfo	N/A
dietilamina	II	120	vítreo ¹	amorfo	N/A
etanolamina	III	121	sólido cerúleo	sal posiblemente cristalina	Múltiples endospermas
dietanolamina	III	122	vítreo ¹	amorfo	N/A

¹ los materiales vítreos son amorfos (no cristalinos) ni son sólidos de fluido libre que frecuentemente no presentan una endotermia de fusión aguda durante el análisis DSC.

5 El siguiente grupo de experimentos, panel 2, consiste en 8 sales preparadas a una escala de aproximadamente 50 mg. Una solución del ácido libre se preparó en 1-butanol y se añadieron los equivalentes molares adecuados de solución base y/o sólidos. Las muestras se mezclaron varias horas y se dejaron evaporar lentamente a temperatura ambiente con aproximadamente 0,137 bares (2 psi) de purga de nitrógeno.

10 La caracterización se realizó usando difracción de rayos X (XRD). Una muestra (etanolamina) mostró un patrón cristalino similar al patrón del Panel 1, lo que indica una posible formación de sal. Dos muestras presentaron evidencias del contraion de la base, lo que indicaría que no se formó ninguna sal. Las cinco muestras restantes produjeron materiales amorfos. Estas cinco muestras se diluyeron con disolvente en un intento de aumentar la cristalinidad. De nuevo, esta técnica no tuvo éxito para aumentar la cristalinidad.

15 Los resultados del Panel 2 se relacionan en la Tabla 3.

Tabla 3: Panel 2

Base	Clase	ID de muestra	Aspecto	Cristalinidad/XRD
hidróxido sódico	I	412	vítreo	amorfo
hidróxido potásico	I	413	vítreo	amorfo
hidróxido de magnesio	I	414	sólido cerúleo	ninguna sal, evidencia de MgOH
meglumina	I	415	sólido cerúleo	amorfo
dietilamina	II	416	vítreo	amorfo
etanolamina	III	417	sólido cerúleo	cristalina, posible sal
dietanolamina	III	418	vítreo	amorfo
hidróxido de calcio	I	419	sólido cerúleo	Amorfo, ninguna sal, evidencia de Ca(OH) ₂

20 Finalmente, otro conjunto de experimentos, Panel 3, que consiste en 16 sales preparadas a una escala de aproximadamente 50 mg. Una solución del ácido libre se preparó en alcohol isopropílico y se añadieron los equivalentes molares adecuados de solución base y/o sólidos. Las muestras se mezclaron varias horas y se dejaron evaporar lentamente a temperatura ambiente con aproximadamente 0,137 bares (2 psi) de purga de nitrógeno.

25 La caracterización se realizó usando XRD. Seis muestras (etanolamina, arginina, lisina, colina, tris y deanol) presentaron patrones de XRD cristalinos lo que indica una posible formación de sal. Las ocho restantes muestras produjeron materiales amorfos. Estas ocho muestras se diluyeron con disolvente en un intento de aumentar la cristalinidad. Esta técnica no tuvo éxito para aumentar la cristalinidad. Dos muestras presentaron evidencias del contraion de la base, lo que indica que no hay formación de sal.

30 Los resultados del Panel 3 se relacionan en la Tabla 4.

Tabla 4: Panel 3

Base	Clase	ID de muestra	Aspecto	Cristalinidad/XRD	DSC
hidróxido sódico	I	510	sólido cerúleo	amorfo	N/A
hidróxido potásico	I	511	vítreo	amorfo	N/A
hidróxido de magnesio	I	512	sólido cerúleo	ninguna sal, evidencia de MgOH	N/A
meglumina	I	513	sólido cerúleo	amorfo	N/A
dietilamina	II	514	vítreo	amorfo	N/A

(continuación)

Base	Clase	ID de muestra	Aspecto	Cristalinidad/XRD	DSC
etanolamina	III	515	sólido cerúleo	cristalina, posible sal	Múltiples endospermas
dietanolamina	III	516	vítreo	amorfo	N/A
L-arginina	I	517	sólido	cristalina, posible sal	Múltiples endospermas
L-lisina	I	518	sólido	cristalina, posible sal	Múltiples endospermas
colina	I	519	sólido cerúleo	baja cristalinidad, posible sal	Múltiples endospermas
Tris-hidroxietanolamina	II	520	sólido cerúleo	baja cristalinidad, posible sal	Múltiples endospermas
Deanol, N,N-dimetiletanolamina	II	521	sólido cerúleo	cristalina, posible sal	Múltiples endospermas
2-dietilaminoetanol	I	522	vítreo	amorfo	N/A
hidróxido de calcio	I	523	sólido de color blanco	ninguna sal, evidencia de Ca(OH) ₂	N/A
Benzatina, dibenciletilendiamina	II	524	vítreo	amorfo	N/A
procaína	II	525	vítreo	amorfo	N/A

3. CRIBADO DE SAL PRIMARIA (ESCALA DE 50 MG) RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5 Los Paneles 1 a 3 produjeron seis compuestos de sal cristalina. Las características de estos compuestos se describen más detalladamente a continuación.

a) Etanolamina

10 La sal de etanolamina de α -TEA es un sólido cerúleo cristalino. Las características únicas de difracción de rayos X se observaron en los tres paneles y se muestran en la **Fig. 2**. El termograma DSC presentó múltiples transiciones endotérmicas con temperaturas de aproximadamente 88, 100, 115, 149 y 169 °C. La gráfica de DSC se muestra en la **Fig. 3**. El contenido de volátiles totales mediante TGA para un intervalo de temperatura de 25-95,5 °C fue del 0,4 % en peso.

15 El RMN ¹H de este compuesto muestra que la estequiometría entre el ácido libre y la base está en una relación 1:1. Se observó un cambio en los desplazamientos químicos en comparación con el espectro del ácido libre, lo que sugiere que el compuesto es una sal.

20 b) L-Arginina

La sal de arginina de α -TEA fue un sólido parcialmente cristalino que fue menos "cerúleo" que el ácido libre. El patrón de difracción de rayos X único de la muestra de L-arginina se mostrada en la **Fig. 4**. El termograma DSC presentó múltiples transiciones endotérmicas a aproximadamente 1,31 y 184 °C. La gráfica de DSC se muestra en la **Fig. 5**. El contenido de volátiles totales mediante TGA para un intervalo de temperatura de 25-194 °C fue de aproximadamente un 0,3 % en peso.

25 El RMN ¹H de este candidato muestra que la estequiometría entre el ácido libre y la base está en una relación 1:1. Se observó un cambio en los desplazamientos químicos en comparación con el espectro del ácido libre, lo que sugiere que este candidato es una sal.

30 La isoterma de sorción dinámica de vapor (DMS) indica una posible formación de hemihidrato (aumento de peso del 1,3 %) a aproximadamente un 40 % HR. El ciclo de desorción indica que el proceso de hidratación es reversible. El tamaño de partícula de este material era muy pequeño, como se pone de manifiesto en la micrografía. La sal produjo cierto comportamiento de tipo cristalino, pero en un grado menor que el observado con el ácido libre. La solubilidad visual aproximada de la sal de arginina en tampones de pH 4, 7 y 10 fue < 0,2 mg/ml.

c) L-Lisina

40 La sal de lisina de α -TEA fue un sólido cristalino que fue menos "cerúleo" que el ácido libre. El patrón de difracción de rayos X único de esta muestra se presenta en la **Fig. 6**. El termograma DSC presentó múltiples transiciones endotérmicas a aproximadamente 55 y 200 °C. La gráfica de DSC se muestra en la **Fig. 7**. El contenido de volátiles

totales mediante TGA para un intervalo de temperatura de 25-168,8 °C fue del 0,4 % en peso.

El RMN ¹H de la sal de lisina muestra que la estequiométricos entre el ácido libre y la base está en una relación 1:0,7. Se observó un cambio en los desplazamientos químicos en comparación con el espectro del ácido libre, lo que sugiere que el compuesto es una sal.

La isoterma de adsorción muestra el principio del aumento de peso a aproximadamente un 75 % de HR, con un aumento de peso total rápido de aproximadamente un 12 % al 95 % HR. El ciclo de desorción muestra histéresis, en el que la tras la desorción (disminución de la humedad) la muestra no pierde el agua sorbida. El 2 % en peso residual corresponde a un posible hidrato de la sal de lisina. La estequiométricos de la sal de lisina hidratada no está definida. La gráfica cinética indicó que el cambio de peso tras la desorción no alcanza el equilibrio, lo que indica que la formación del hidrato puede ser reversible, si se proporciona tiempo suficiente. El tamaño de partícula de este material parece ser muy pequeño, como se pone de manifiesto en la micrografía. La sal mostró cierto comportamiento de tipo cristalino, pero en un grado menor que el observado con el ácido libre. La solubilidad visual aproximada de la sal de lisina a tampones de pH 4, 7 y 10 fue < 0,2 mg/ml.

d) Colina

La sal de colina de α-TEA es un sólido "cerúleo" parcialmente cristalino. El patrón de difracción de rayos X único de la muestra observado se mostró en la **Fig. 8**. El termograma DSC presentó múltiples transiciones endotérmicas a aproximadamente 50, 80 y 150 °C. La gráfica de DSC se muestra en la **Fig. 9**. El contenido de volátiles totales mediante TGA para un intervalo de temperatura de 25-188,2 °C fue de un 2,5 % en peso.

El RMN ¹H de este candidato muestra que la estequiométricos entre el ácido libre y la base está en una relación 1:0,8. Se observó un cambio en los desplazamientos químicos en comparación con el espectro del ácido libre, lo que sugiere que este candidato es una sal.

e) Tris-hidroximetilamina (Tris)

El candidato tris fue un sólido "semicerúleo" parcialmente cristalino. El patrón de difracción de rayos X único de la muestra observado se mostró en la **Fig. 10**. El termograma DSC presentó múltiples transiciones endotérmicas a aproximadamente 101 y 175 °C. La gráfica de DSC se muestra en la **Fig. 11**. El contenido de volátiles totales mediante TGA para un intervalo de temperatura de 25-144 °C fue de un 0,6 % en peso.

El RMN ¹H de este candidato muestra que la estequiométricos entre el ácido libre y la base está en una relación 1:1+. Se observó un cambio en los desplazamientos químicos en comparación con el espectro del ácido libre, lo que sugiere que este candidato es una sal.

La isoterma DMS indica una posible formación de hemihidrato (aumento de peso del 1,5 %) a partir de aproximadamente un 55 % HR. El ciclo de desorción muestra histéresis lo que indica que el agua está bien enlazada. El tamaño de partícula de este material era muy pequeño según las imágenes de la micrografía. Existe cierto comportamiento de tipo cristal líquido, pero en un grado menor que el observado con el ácido libre. La solubilidad visual aproximada de la sal de tris en tampones de pH 4, 7 y 10 fue < 0,2 mg/ml.

f) N,N dimetiletanolamina (deanol)

El deanol candidato fue un sólido "cerúleo" cristalino. El patrón de difracción de rayos X único de la muestra observado se mostró en la **Fig. 12**. El termograma DSC presentó múltiples transiciones endotérmicas a aproximadamente 47, 73 y 87 °C. La gráfica de DSC se muestra en la **Fig. 13**. El contenido de volátiles totales mediante TGA para un intervalo de temperatura de 25-207 °C fue de un 7,7 % en peso.

El RMN ¹H de este candidato muestra que la estequiométricos entre el ácido libre y la base está en una relación 1:0,7. Se observó un cambio en los desplazamientos químicos en comparación con el espectro del ácido libre, lo que sugiere que este candidato es una sal.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DEL ESCALADO DEL CRIBADO DE LA SAL

Basándose en los resultados de los paneles primarios de cribado de sal, las monosales de lisina, arginina y tris se seleccionaron para investigación adicional. Este análisis sirvió a dos fines; para proporcionar en primer lugar una cantidad suficiente de material para análisis adicional y, en segundo lugar, para recopilar información sobre la procesabilidad y las características de manipulación física de los candidatos de la sal. Las muestras se analizaron mediante XRD, DSC, microscopio de platina caliente, HPLC para determinar la pureza, humedad estática, estequiométricos y estabilidad.

a) Lisina (Muestra 901)

La sal de lisina escalada tuvo propiedades de manipulación más deseables en comparación con el ácido libre, incluyendo ser menos "pegajoso" que el ácido libre. Asimismo, la sal fue un polvo cristalino y es más fácil de formular dentro de una cápsula que el ácido libre.

- 5 El patrón de XRD del candidato de sal de lisina escalada fue consistente con el patrón de la muestra a pequeña escala. El perfil de DSC de esta muestra es muy similar al de la muestra a pequeña escala, presentando ambos transiciones endotérmicas a aproximadamente 55 y 200 °C. Se llevo a cabo el microscopio de platina caliente (HSM) sobre este candidato de sal para ayudar a explicar las múltiples endotermias observadas mediante DSC. El inicio visual de la fusión se observó a aproximadamente 200 °C con fusión completa a aproximadamente 215 °C. No se observaron transiciones evidentes a aproximadamente a 55 °C.

La pureza de la sal determinada por normalización del área total del HPLC (TAN) se determinó como un área del 98 % dada la pureza relativa del compuesto.

- 15 La formación de los hidratos puede ser un proceso de cinética muy lenta. Un segundo enfoque para identificar la formación de hidratos fue realizar experimentos de humedad estática y controlar gravimétricamente para el cambio de peso. Las muestras de sal de lisina se introdujeron en entornos con HR del 75 y el 84 % durante 33 y 9 días, respectivamente. Después de 33 días a un HR del 75 %, la muestra de lisina aumentó un 0,6 % en peso. A un 84 % de HR, después de 9 días, la sal de lisina mostró un aumento de peso del 1,8 %. El patrón de difracción de rayos X de esta muestra del 84 % HR no mostró cambios para la muestra prehumidificada. Dado el comportamiento DVS de una muestra a pequeña escala, estos estudios sugieren que existe una hemihidrato estructural.

- 25 El análisis de RMN ¹H mostró que este candidato tenía una relación monomolar entre ácido libre y la base. El desplazamiento químico del grupo metileno en la parte polar de la molécula sugiere que el compuesto parecía ser una sal.

b) Arginina (Muestra 903)

- 30 La sal de arginina escalada mostró una manipulación mejor con respecto al ácido libre.

- El patrón de XRD de la sal de arginina escalada se corresponde con el patrón de la muestra a pequeña escala. El perfil DSC de esta muestra se corresponde con la pequeña escala que presenta 2 transiciones endotérmicas aproximadamente 136 y 1,87 °C, respectivamente. El microscopio de platina caliente (HSM) de este candidato de sal mostró fusión visual a aproximadamente 180 °C y por encima. No se observaron cambios visualmente en el intervalo de temperatura de 130 a 140 °C. La transición endotérmica observada en el perfil DSC en esta región de temperatura se puede deber a un cambio en la fase de cristal líquido térmicamente inducida. Algunos estudios de XRD de temperatura variable pueden ser útiles para estudiar adicionalmente esta transición.

- 40 Se descubrió que la normalización del área total del HPLC (pureza de TAN) era un área del 98 % dada la pureza relativa del compuesto.

- 45 Las muestras de sal de arginina se introdujeron en entornos con HR del 75 y el 84 % durante 33 y 9 días, respectivamente. Después de 33 días a un HR del 75 %, la muestra de arginina aumentó un 0,7 % en peso. A un 84 % de HR, después de 9 días, la sal de arginina mostró un aumento de peso del 2,3 %. El patrón de difracción de rayos X de esta muestra del 84 % HR no mostró cambios para la muestra prehumidificada, lo que sugiere que si se formó un hidrato, tiene el mismo patrón de XRD.

- 50 El análisis de RMN ¹H mostró que esta sal tenía una relación molar entre ácido libre y la base de una. El desplazamiento químico del grupo metileno en la parte polar de la molécula sugiere que se ha formado una sal.

c) Tris (Muestra 902)

- 55 La sal de tris escalada parece tener una manipulación más normal que el ácido libre pero es algo más cerúleo que ambas sales de lisina y arginina.

- El patrón de XRD de la sal de tris escalada se corresponde con el patrón de la pequeña escala. El perfil de DSC es muy similar al de la muestra a pequeña escala. La sal de tris escalada presenta una endoterma con un inicio a 106 °C. La fusión visual se observó usando HSM en el intervalo de temperatura de 95 a 105 °C, lo que corresponde a la endoterma observada en el DSC.

- 60 Se descubrió que la normalización del área total del HPLC (pureza de TAN) era un área del 97,5 % dada la pureza relativa del compuesto.

- 65 Una muestra de esta sal de tris se introdujo en un entorno con 75 % HR durante 33 días. Una muestra presentó un aumento de peso del 4,0 %. Este hecho fue consistente con los datos de DVS recogidos anteriormente. Estos datos sugieren que esta sal forma un hidrato tras su exposición a humedad suficiente.

El análisis de RMN ¹H mostró que esta sal tenía una relación molar entre ácido libre y la base de aproximadamente uno. El desplazamiento químico del grupo metileno en la parte polar de la molécula sugiere que el compuesto formado es probablemente una sal.

Un gráfico apilado de los espectros de RMN del ácido libre, sales de lisina, arginina, y tris muestra el movimiento del grupo metileno que respalda la conclusión de la formación de sales con el compuesto.

d) ESTABILIDAD DE LAS SALES

Las tres sales (lisina, arginina, y tris,) se estimularon usando calor (sólidos almacenados a 25 y 60 °C durante 1 semana), oxidación (sólidos almacenados en un espacio superior oxigenado a 25 °C durante 1 semana), luz (fuente de UV en condiciones de confirmación del ICH > 200 Wh/m²) y soluciones (en diluyente de HPLC) a 25 y 40 °C durante 1 semana. Las muestras estresadas se analizaron usando HPLC para determinar sus perfiles de impurezas.

En la Tabla 5 siguiente se muestra un resumen de los datos de estabilidad generados durante el análisis mediante HPLC.

Tabla 5: Resumen de los datos de estabilidad mediante HPLC en las sales estresadas

Condiciones	Normalización del área total de HLPC - Área % Pureza			
	Muestra de ácido libre 734	Muestra de lisina 901	Muestra de arginina 903	Muestra de Tris 902
Estado sólido ambiente	97,8	98,8	98,6	98,6
Estado sólido 60 °C	98,0	98,7	98,6	98,4
Metanol en solución ambiente	96,0	98,8	98,4	98,5
Metanol en solución 40 °C	94,6	98,2	98,2	98,2
Oxidación ambiente	97,8	98,8	98,4	98,5
Control fotoestabilidad en oscuridad	97,7	98,7	97,9	98,2
Fotoestabilidad en exposición	98,2	98,8	98,5	98,7

Los resultados de la estabilidad mostrados en la Tabla 5 representan los promedios de dos inyecciones de preparaciones de muestra por duplicado. Aunque los datos sugieren solamente estabilidad a corto plazo, proporcionan cierta información sobre la estabilidad de las formas salinas que se podría extrapolar a la estabilidad a largo plazo de las sales. Las **Figs. 14-17** muestran las gráficas de superposición de los cromatogramas para las muestras analizadas durante la parte de estabilidad del estudio. Los datos de estabilidad del HPLC muestran que las sales presentaron de poca a ninguna degradación en las condiciones de estrés utilizadas en el estudio. Los tres candidatos mostraron una estabilidad mejorada en la solución metanólica, en comparación con el ácido libre.

5. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE CRIBADO DE SALES

Se llevó a cabo un estudio de cribado de sales para identificar candidatos salinos adecuados de α-TEA. Durante el estudio, se examinaron 16 bases potenciales diferentes. De estas bases, 6 bases formaron sales cristalinas. Las más prometedoras del grupo, las sales de lisina, arginina, y tris se aislaron y estudiaron en detalle. Estas tres sales se escalaron hasta 2 gramos y se evaluaron usando múltiples técnicas analíticas.

Basándose en los datos obtenidos durante este estudio, las tres sales parecieron ser candidatos viables. Estas sales mostraron propiedades físicas mejoradas respecto de las del ácido libre. Todas las sales son cristalinas y tienen propiedades físicas menos "cerúleas" respecto de las del ácido libre. Las sales de lisina y arginina presentaron la mayor mejora en esta característica. La temperatura de fusión visual de las tres sales es mayor que la del ácido libre. Las tres sales mostraron estabilidad equivalente en todas las condiciones estudiadas con una mejora de la estabilidad respecto de la del ácido libre en solución. La solubilidad visual de cada sal fue comparable a la del ácido libre en agua tamponada (< 0,2 mg/ml).

Todas las muestras de sal presentaron el potencial de formar posibles hidratos, y en todos los casos esto parecía ser reversible. Las sales de arginina y tris mostraron una captación de agua DVS casi cerca de las humedades críticas, 40 % y 55 % HR, respectivamente. La sal de lisina mostró una captación de agua por encima de aproximadamente un 75 % HR.

Tabla 6: Resumen de las características de la sal final

Sal	Manipulación física, en comparación con el ácido libre	XRD	Fusión visual en comparación con el ácido libre	Estabilidad en comparación con el ácido libre	Propiedades de hidratación		Clase de contracción
					DVS	HR 75 % estática 30 Días	
lisina	mejor	cristalina	superior, ~ 200 °C	más estable en solución	~ 75 % HR hidrato	aumento del 0,6 % en peso	I
arginina	mejor	cristalina	superior, ~ 180 °C	más estable en solución	~ 40 % HR hemihidrato	aumento del 0,7 % en peso	I
tris	mejor	cristalina	superior, ~ 100 °C	más estable en solución	~ 55 % HR hemihidrato	aumento del 4,0 % en peso	II

C. Eficacia antitumoral de las sales α -TEA en modelos animales

- 5 Los estudios de la eficacia antitumoral de las sales de α -TEA se llevaron a cabo usando un modelo bien caracterizado pero difícil de tratar de cáncer de mama metastásico en ratones 4T1 con la sal de lisina de α -TEA (α -TEA-Lys). La sal de lisina se incorporó al pienso normalizado de ratón en una cantidad de 3 g/kg de pienso (0,3 % p/p) por Harlan Teklad, Madison WI. La mitad de los ratones se alimentaron con una dieta α -TEA-Lys tras establecimiento de los tumores (9 después de la inyección del tumor) y el resto se alimentaron con una dieta análoga en nutrientes sin α -TEA-Lys que sirvió como grupo del control. El tamaño del tumor promedio en ratones que
- 10 ingirieron una dieta que contenía α -TEA-Lys mostró una disminución significativa en el tamaño tumoral promedio en comparación con los ratones alimentados con una dieta de control sin la sal de α -TEA (**Fig. 18**). Asimismo, los ratones que consumieron una dieta que contenía la sal de α -TEA mostraron un aumento en la supervivencia en comparación con los ratones que consumieron una dieta de control de pienso normalizado (**Fig. 19**). Estos datos
- 15 sugieren que convertir α -TEA en una sal parece tener poco cambio sobre la eficacia del compuesto con una supresión significativa del crecimiento del tumor, prolongación de la supervivencia global y completa regresión del tumor en aproximadamente un 25 % de los ratones tratados.

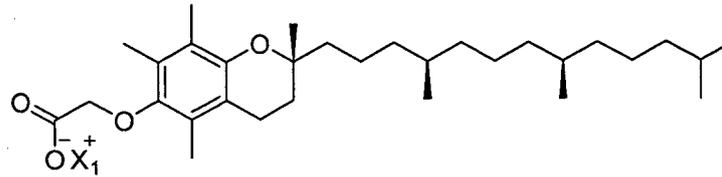
20 Todos los compuestos, polimorfos, formulaciones y métodos divulgados y reivindicados en el presente documento pueden realizarse y ejecutarse sin excesiva experimentación a la luz de la presente divulgación.

REFERENCIAS

- 25 Documento US 6.417.223
Documento US 6.703.384
Documento US 6.770.672
Documento US 7.312.232
Anderson, et al., Cancer Res, 64:4263-4269, 2004.
Hahn, et al., Cancer Res, 66:9374-9378, 2006.
- 30 Hahn, et al., Mol Cancer Ther, 8:1570-1578, 2009.
Hahn, et al., BMC Cancer, 11:471, 2011.
Kline, et al., Vitam Harm, 76:435-461, 2007.
Lawson, et al., Cancer Chemother Pharmacol, 54:421-431, 2004.
March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.
- 35 Neuzil, et al., Mol Aspects Med, 28:607-645, 2007.
Yu, et al., Mol Carcinog, 49:964-973, 2010.

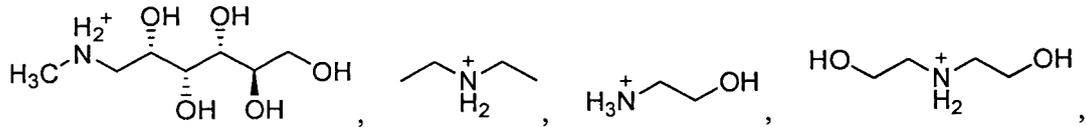
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

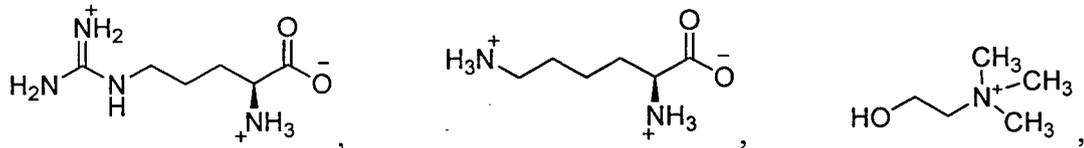


5

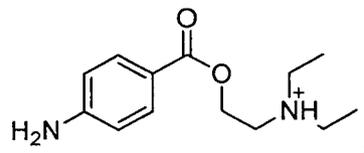
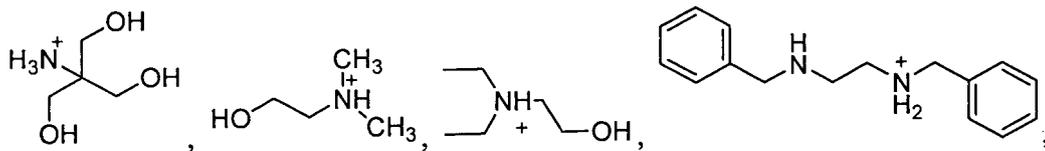
en la que X_1^+ es:



10



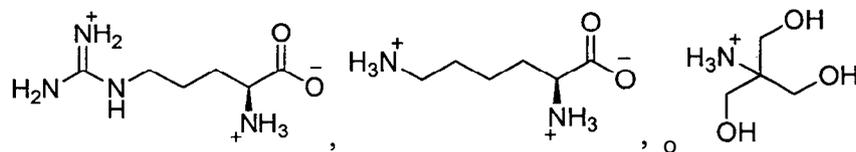
15 o



o un hidrato del mismo.

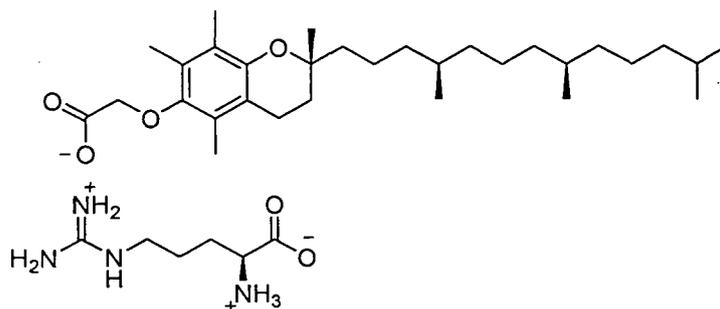
20

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X_1^+ es



25 o un hidrato del mismo.

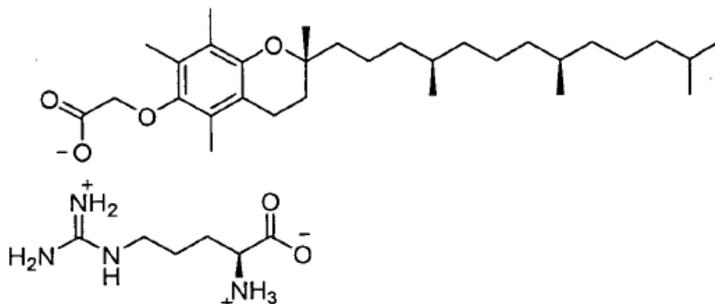
3. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la fórmula se define adicionalmente como:



o un hidrato del mismo.

- 5 4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto está presente como una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende dos picos a aproximadamente 11,84° 2 θ y 19,74° 2 θ o un hidrato del mismo.

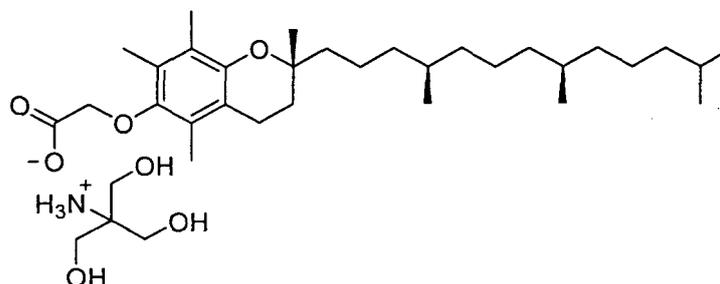
- 10 5. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la fórmula se define adicionalmente como:



o un hidrato del mismo.

- 15 6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto está presente como una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende un pico a aproximadamente 9,69° 2 θ o un hidrato del mismo.

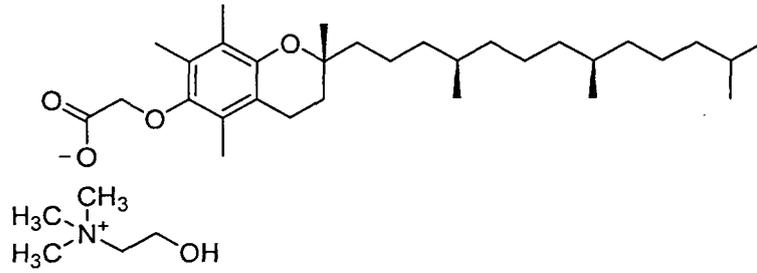
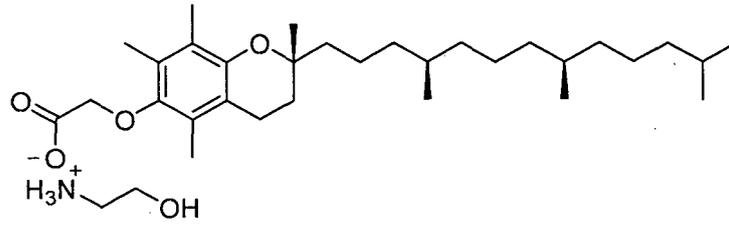
- 20 7. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la fórmula se define adicionalmente como:



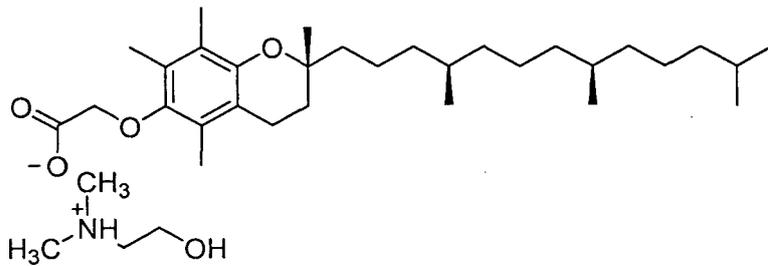
25 o un hidrato del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto está presente como una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (CuK α) que comprende un pico a aproximadamente 20,14° 2 θ o un hidrato, del mismo.

- 30 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la fórmula se define adicionalmente como:



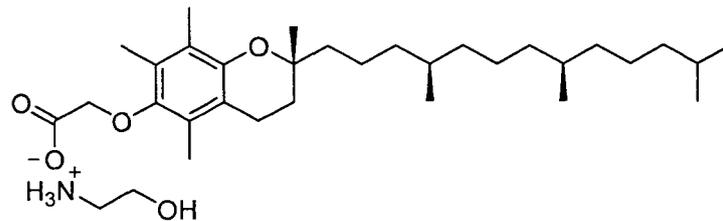
5 o



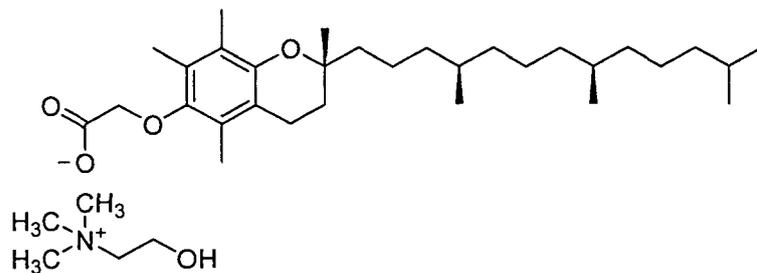
o un hidrato del mismo.

10

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el compuesto está presente como un compuesto de la fórmula



15 en una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo ($\text{CuK}\alpha$) que comprende un pico a aproximadamente $19,4^\circ 2\theta$, o un hidrato del mismo; un compuesto de la fórmula



20

en una forma polimórfica que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo ($\text{CuK}\alpha$) que comprende dos picos a

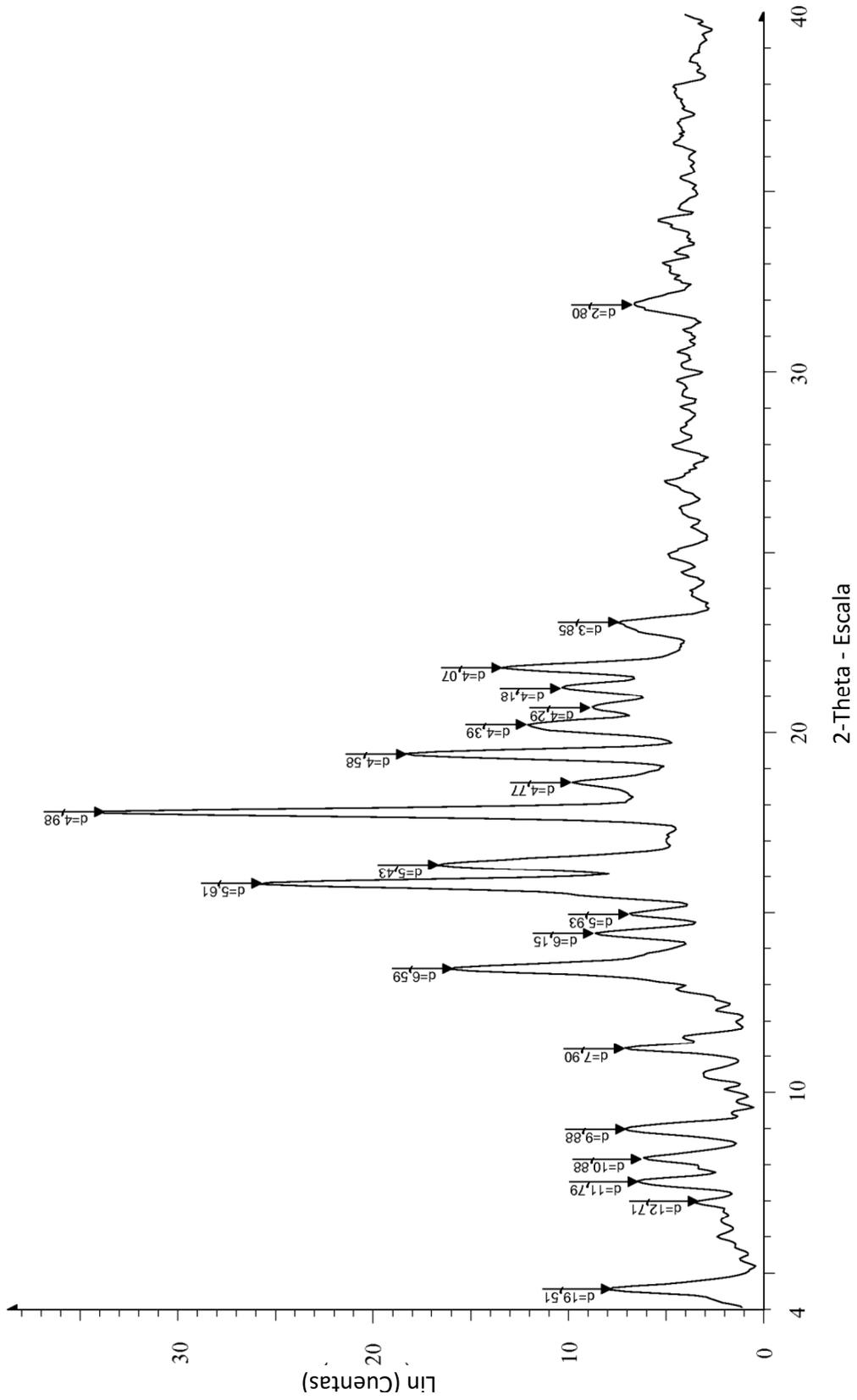
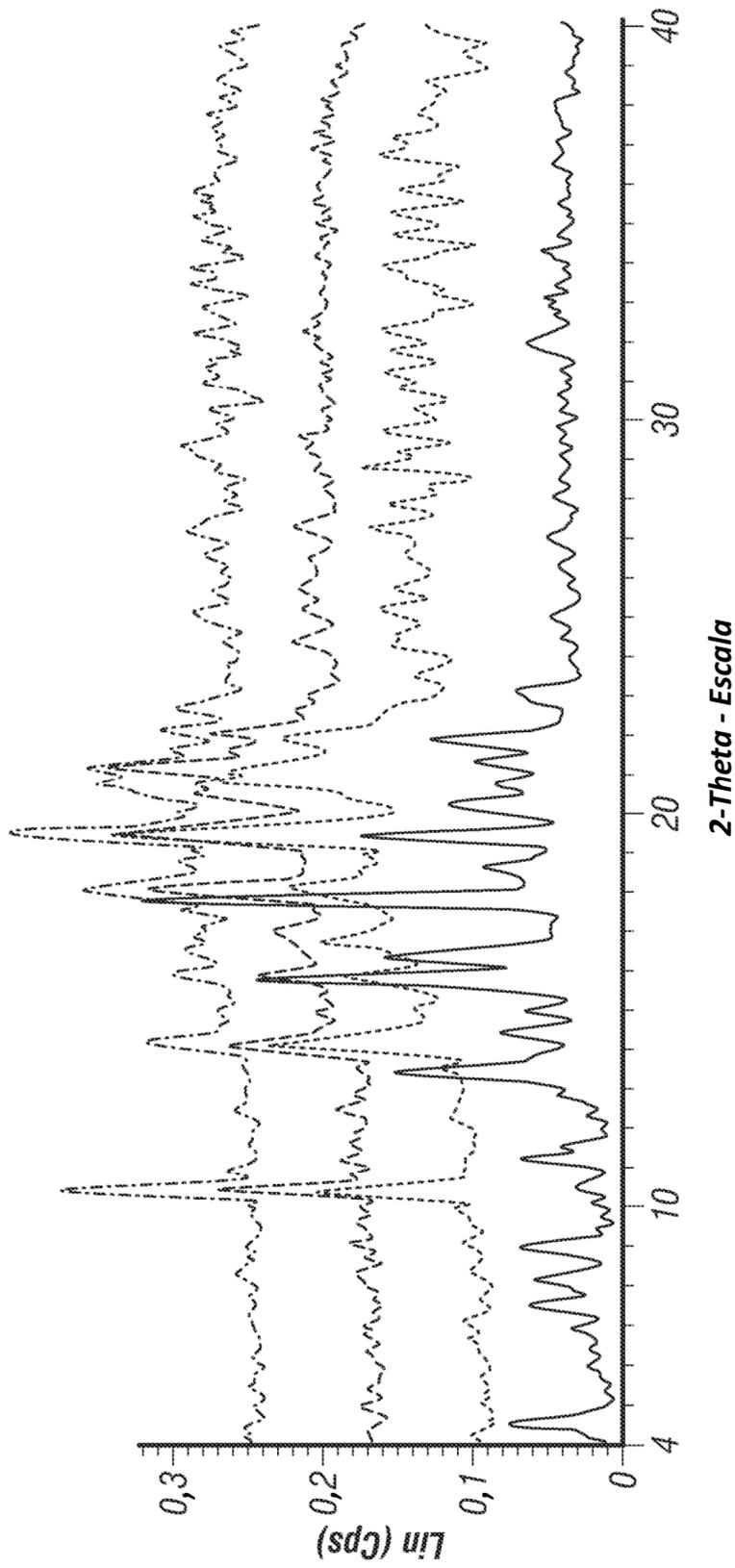


FIG. 1



Abajo = Base libre 2ª desde Abajo = Panel 2 2ª desde Arriba = Panel 1 Arriba = Panel 3

FIG. 2

DSC

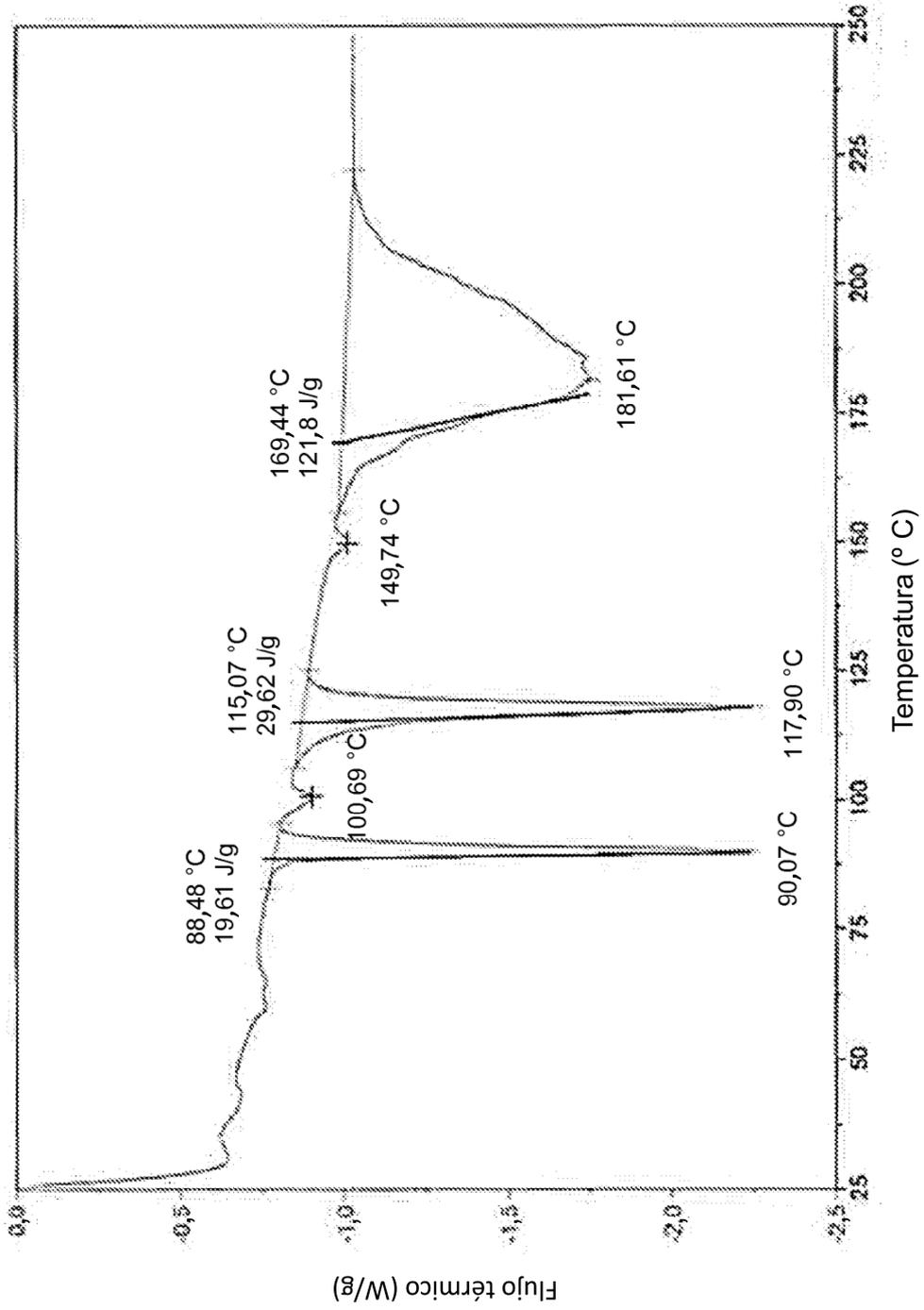
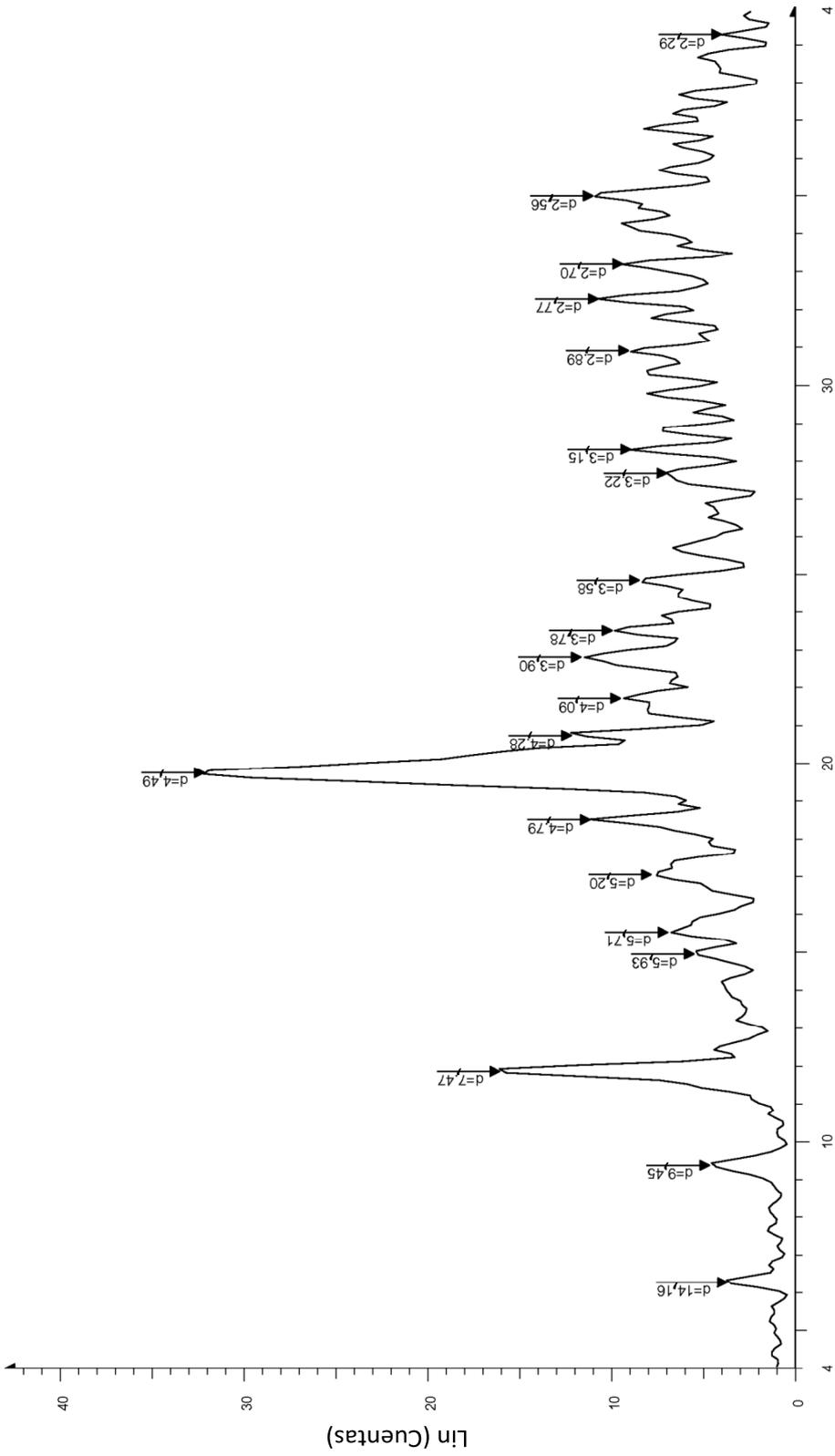
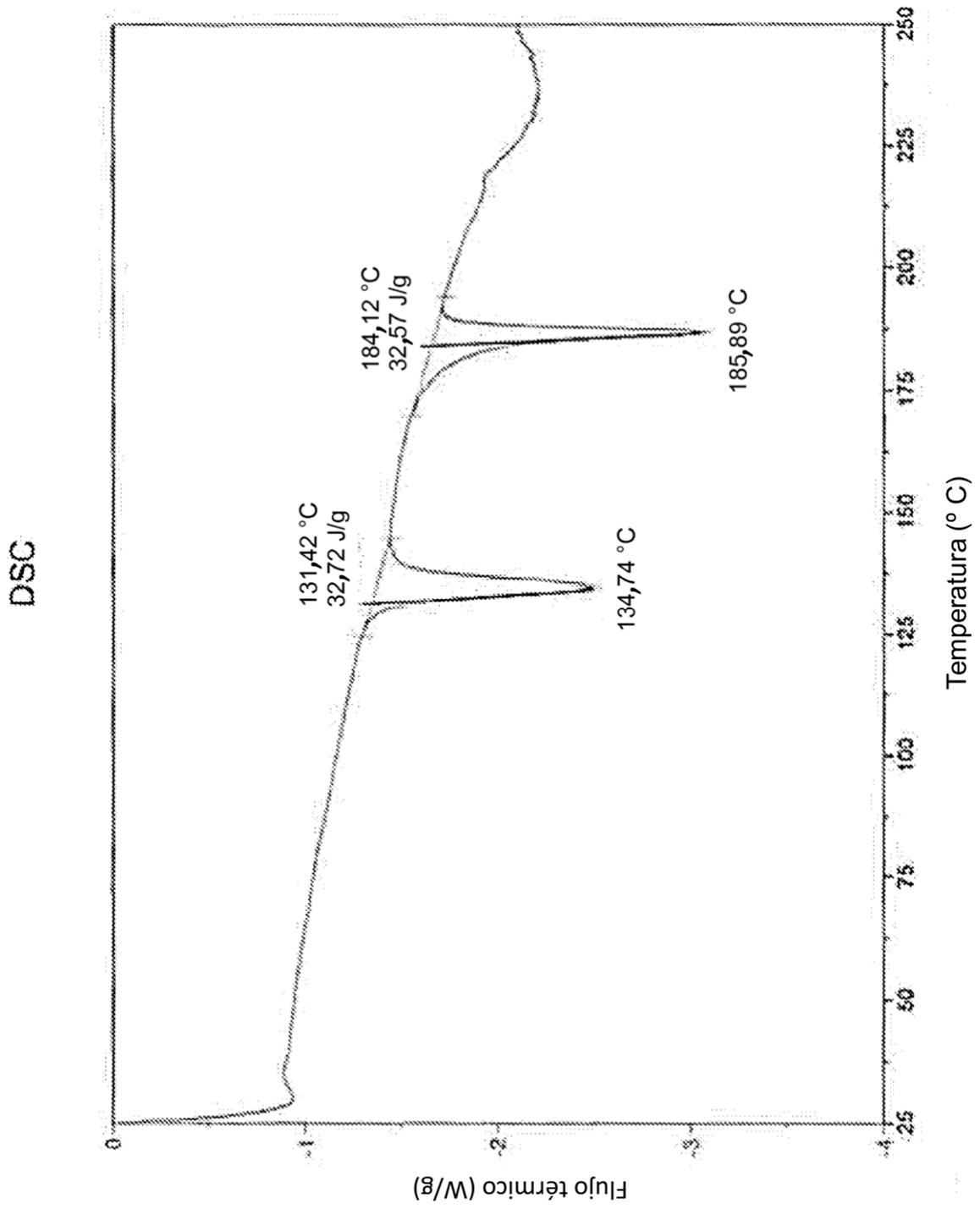


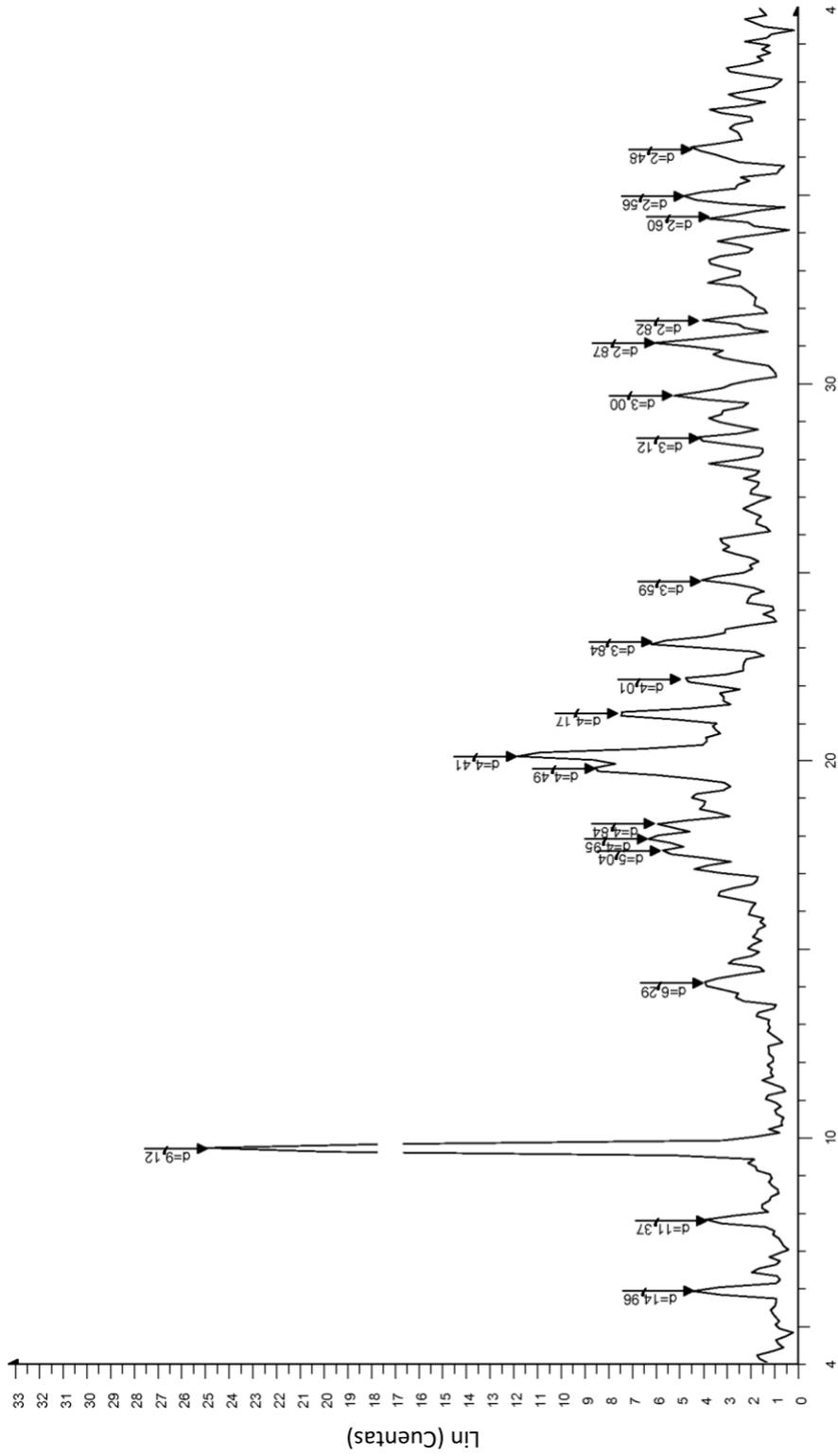
FIG. 3



2-Theta - Escala

FIG. 4





2-Theta - Escala

FIG. 6

DSC

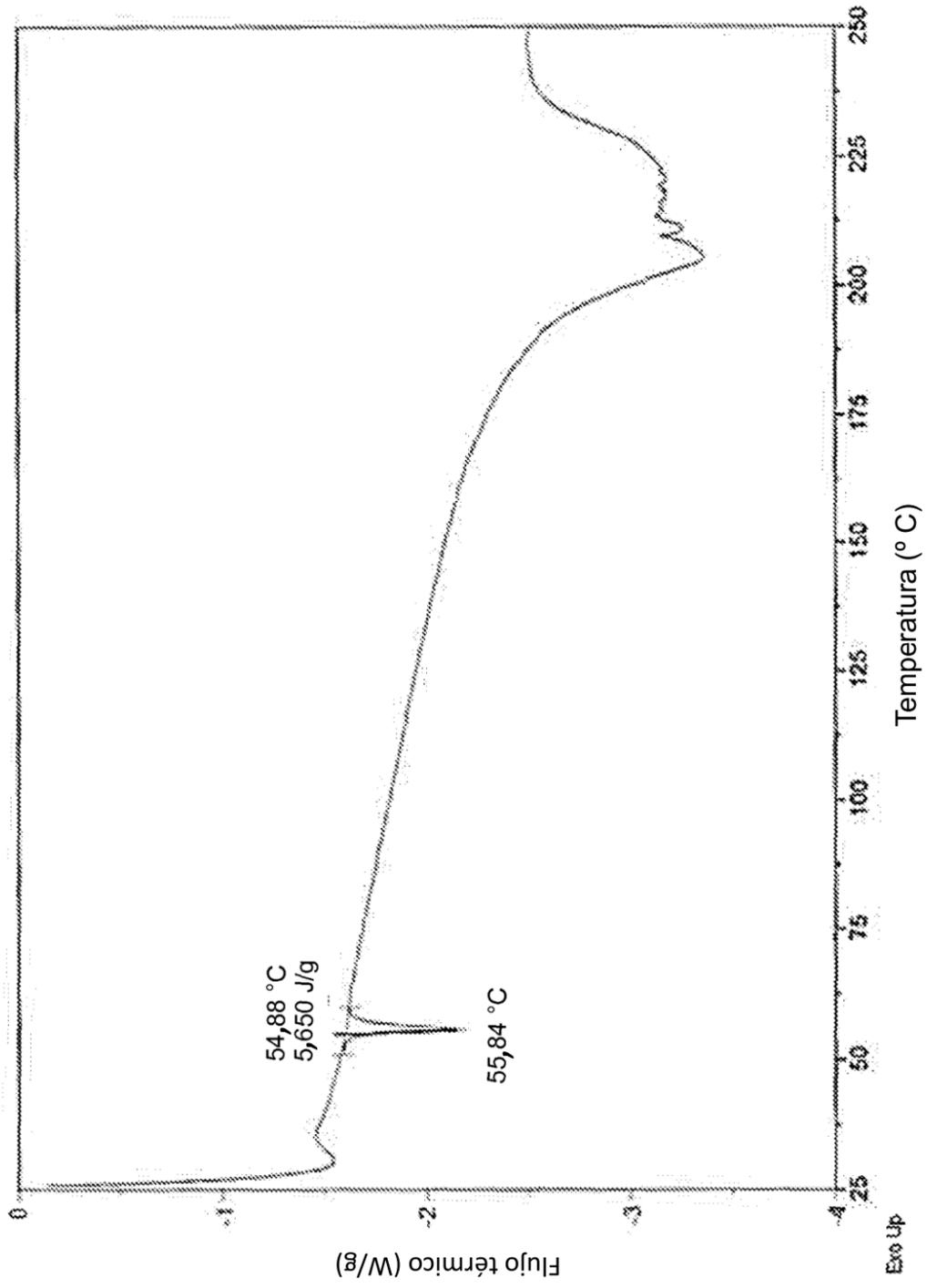


FIG. 7

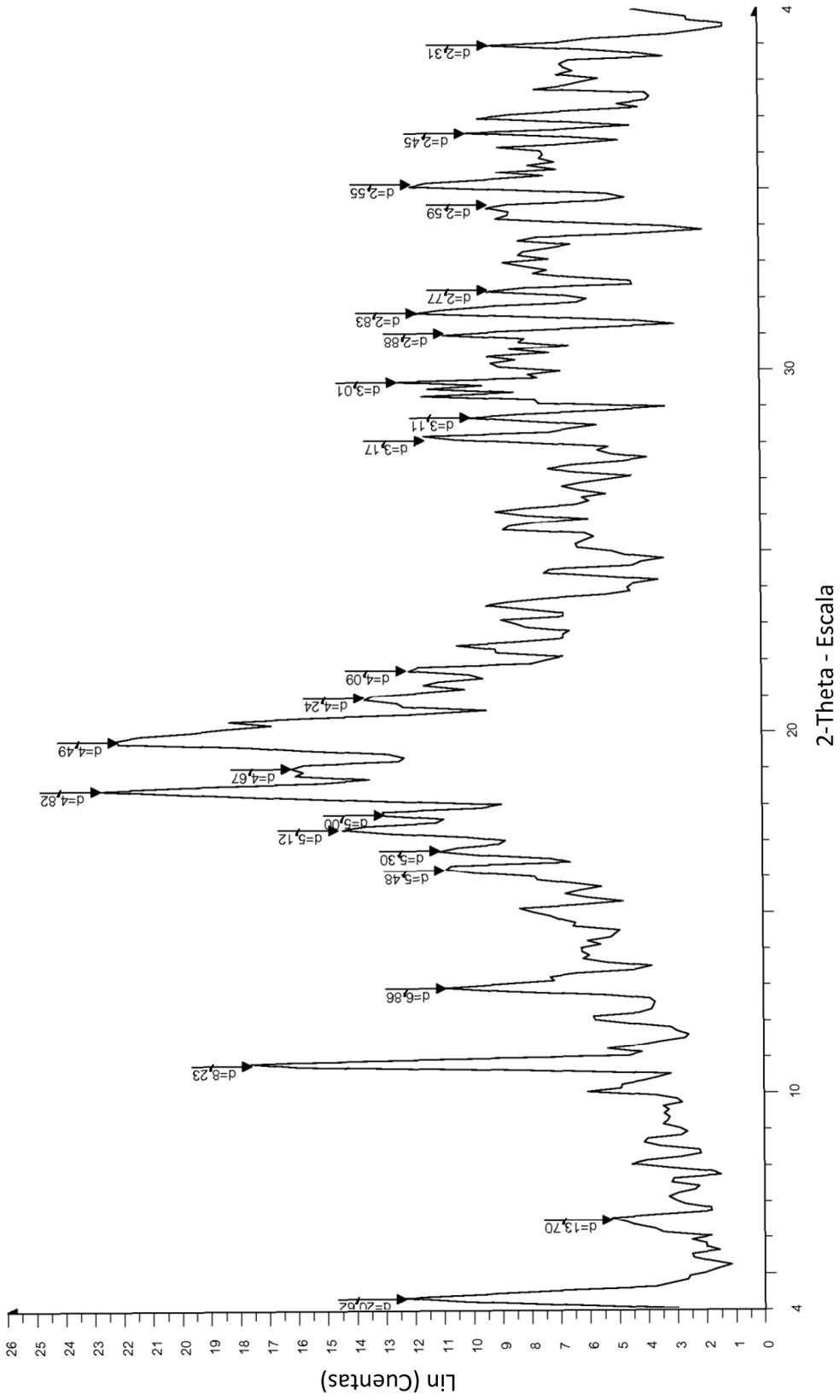


FIG. 8

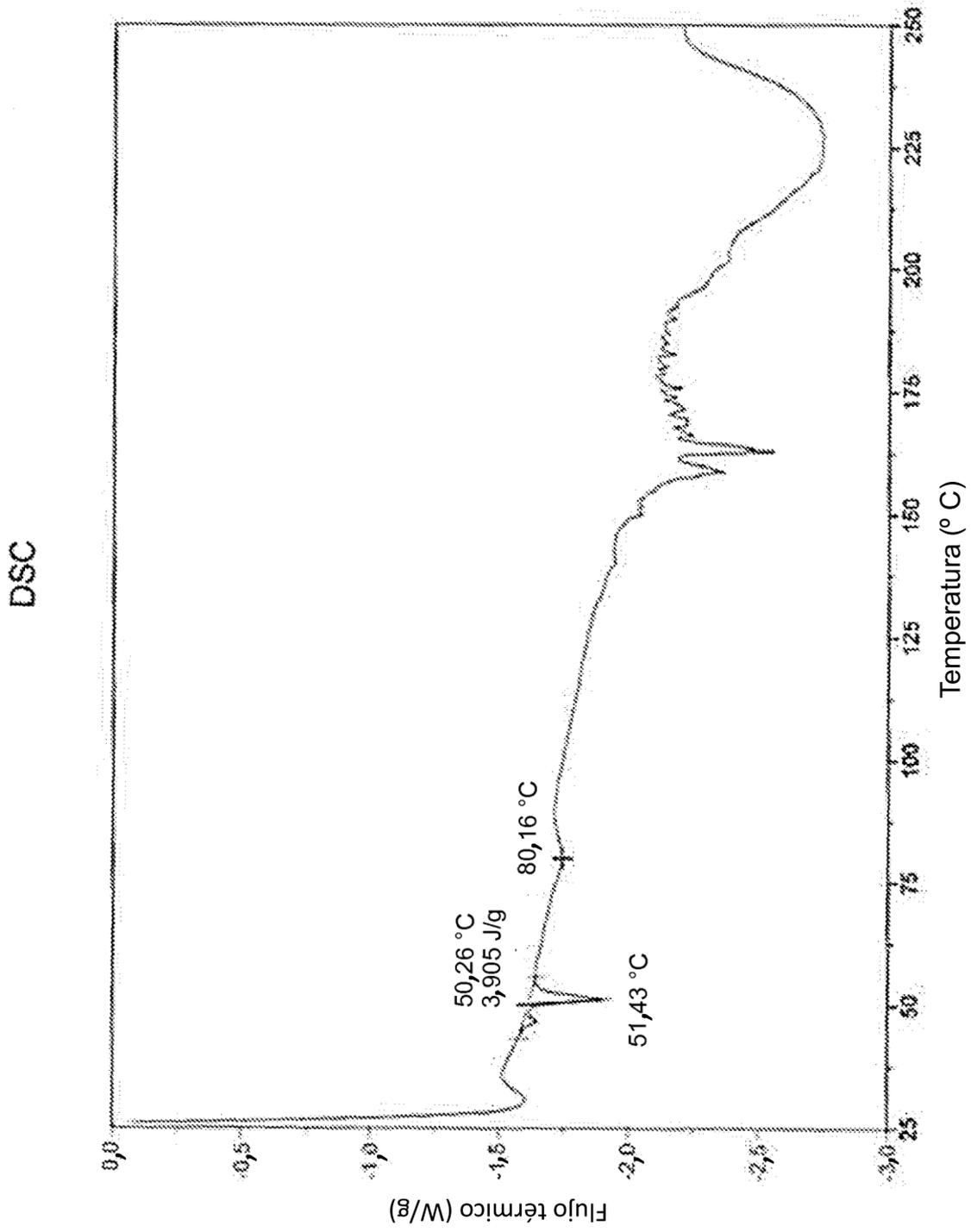


FIG. 9

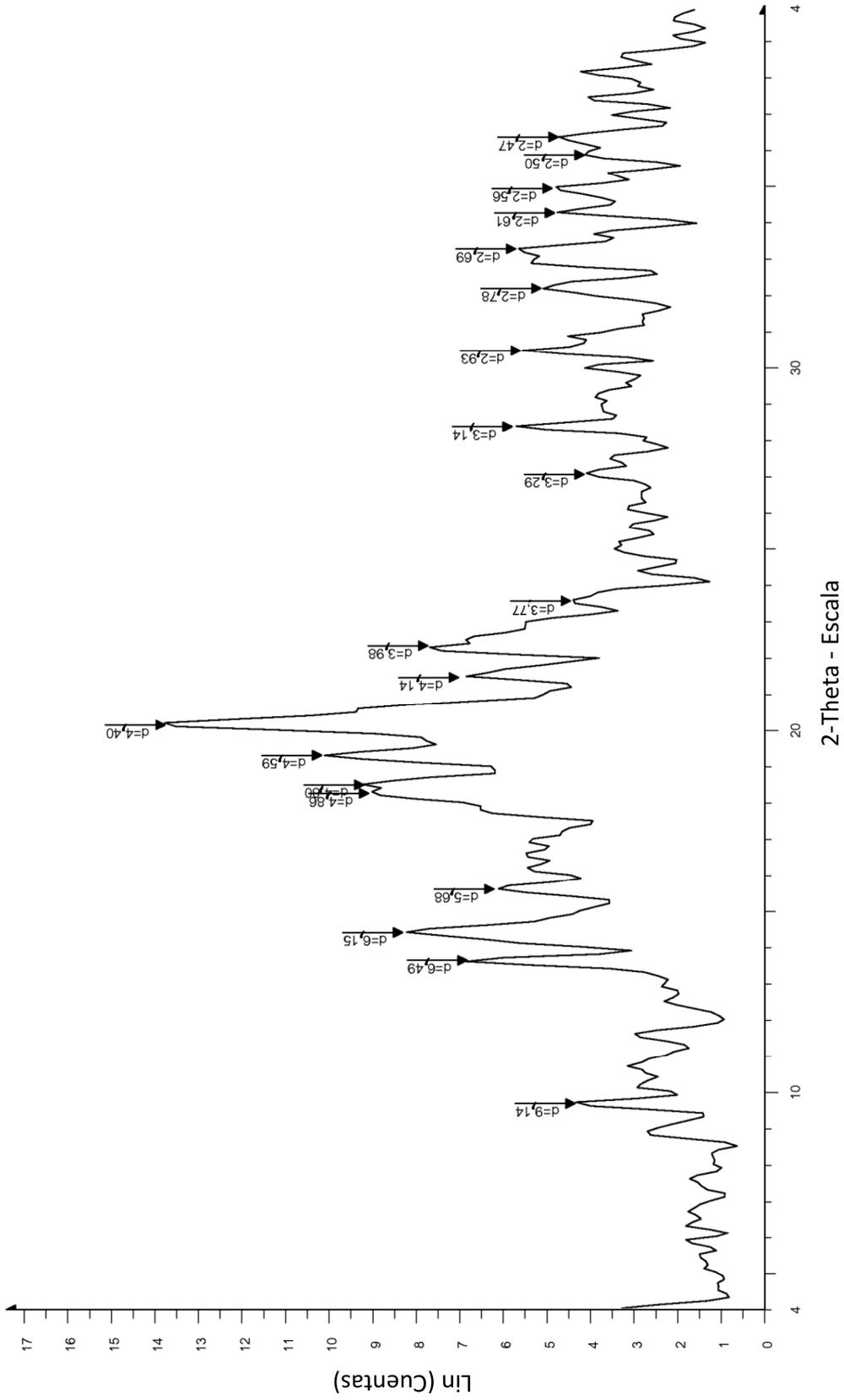


FIG. 10

DSC

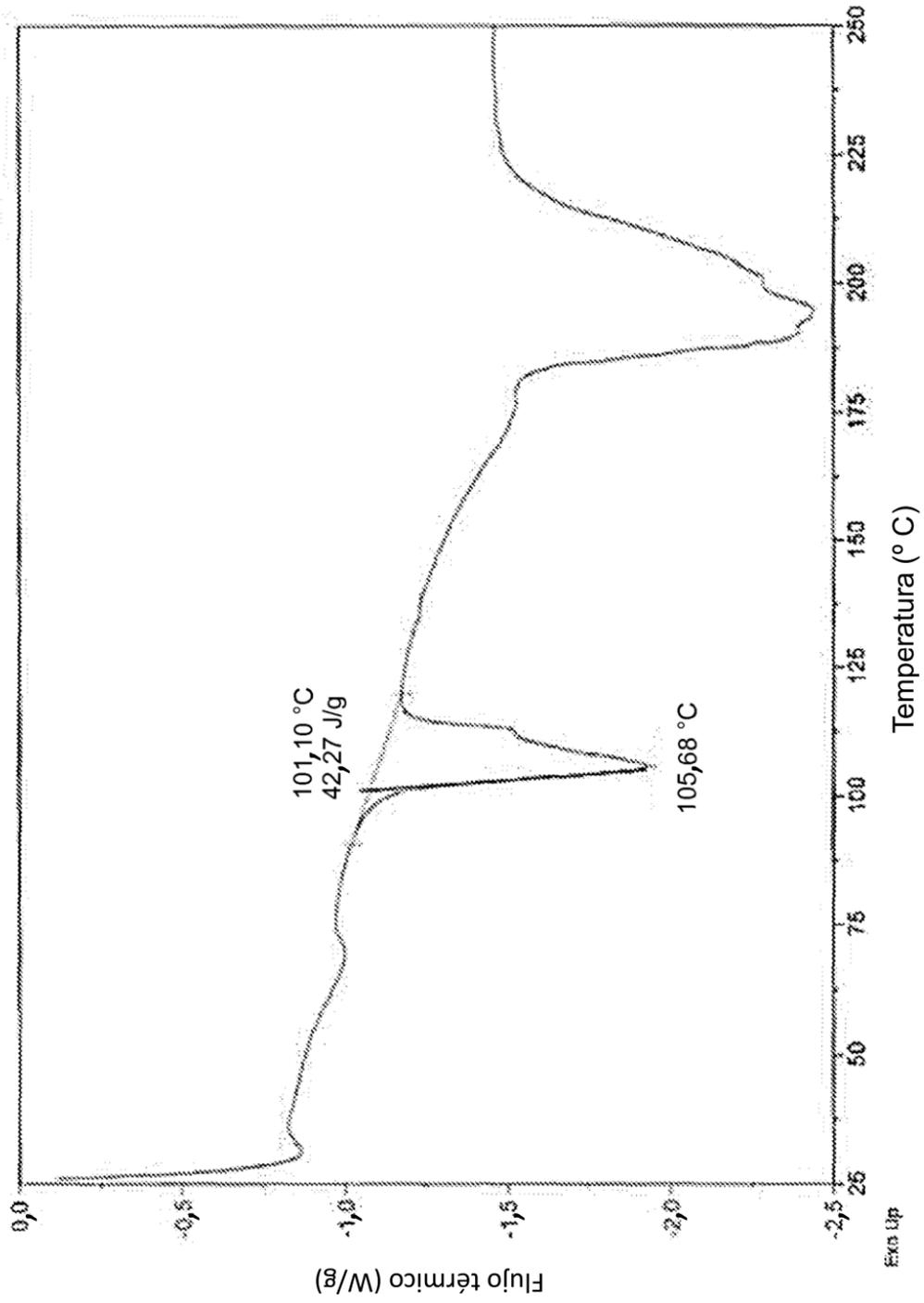
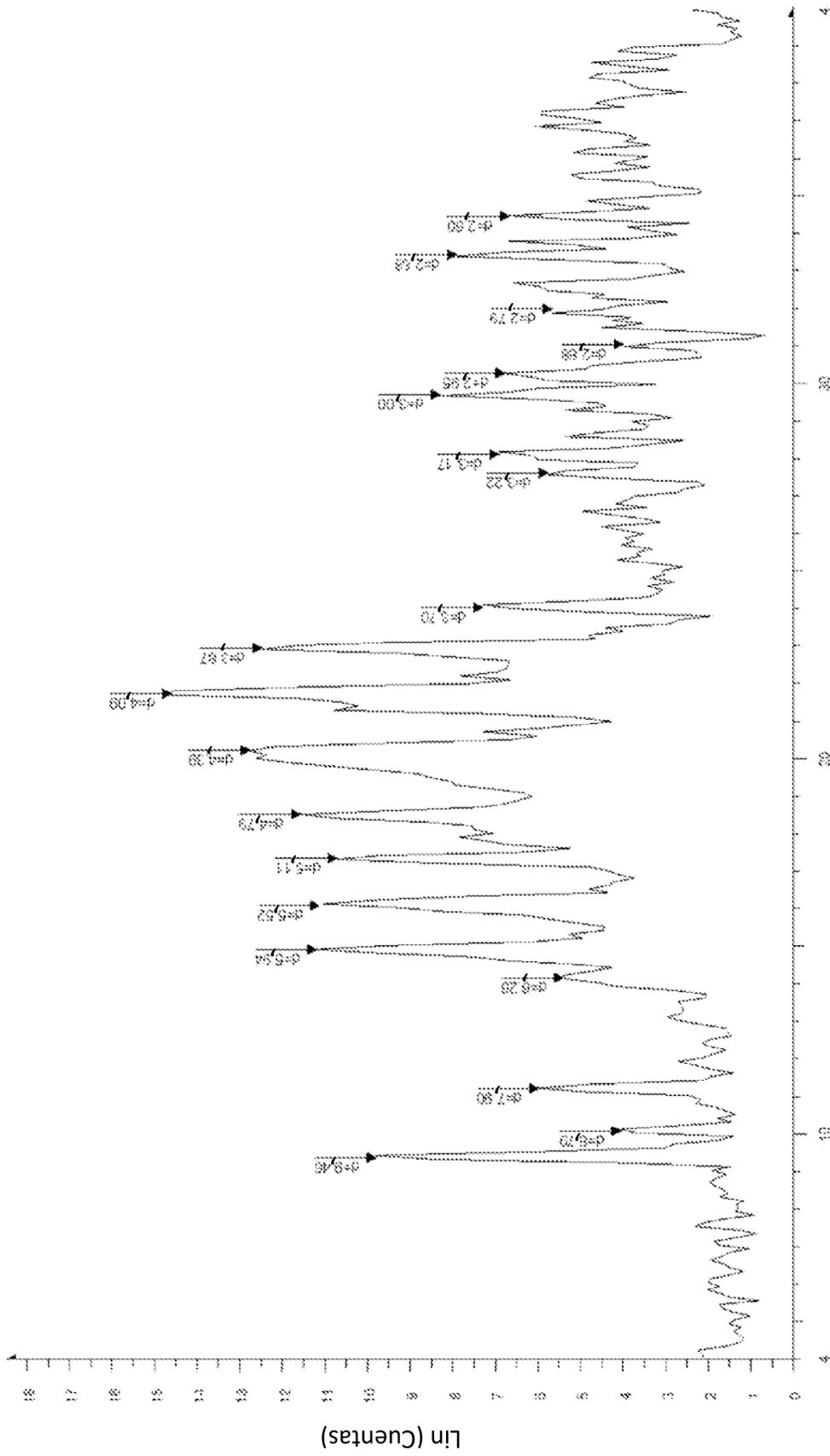


FIG. 11



2-Theta - Escala

FIG. 12

DSC

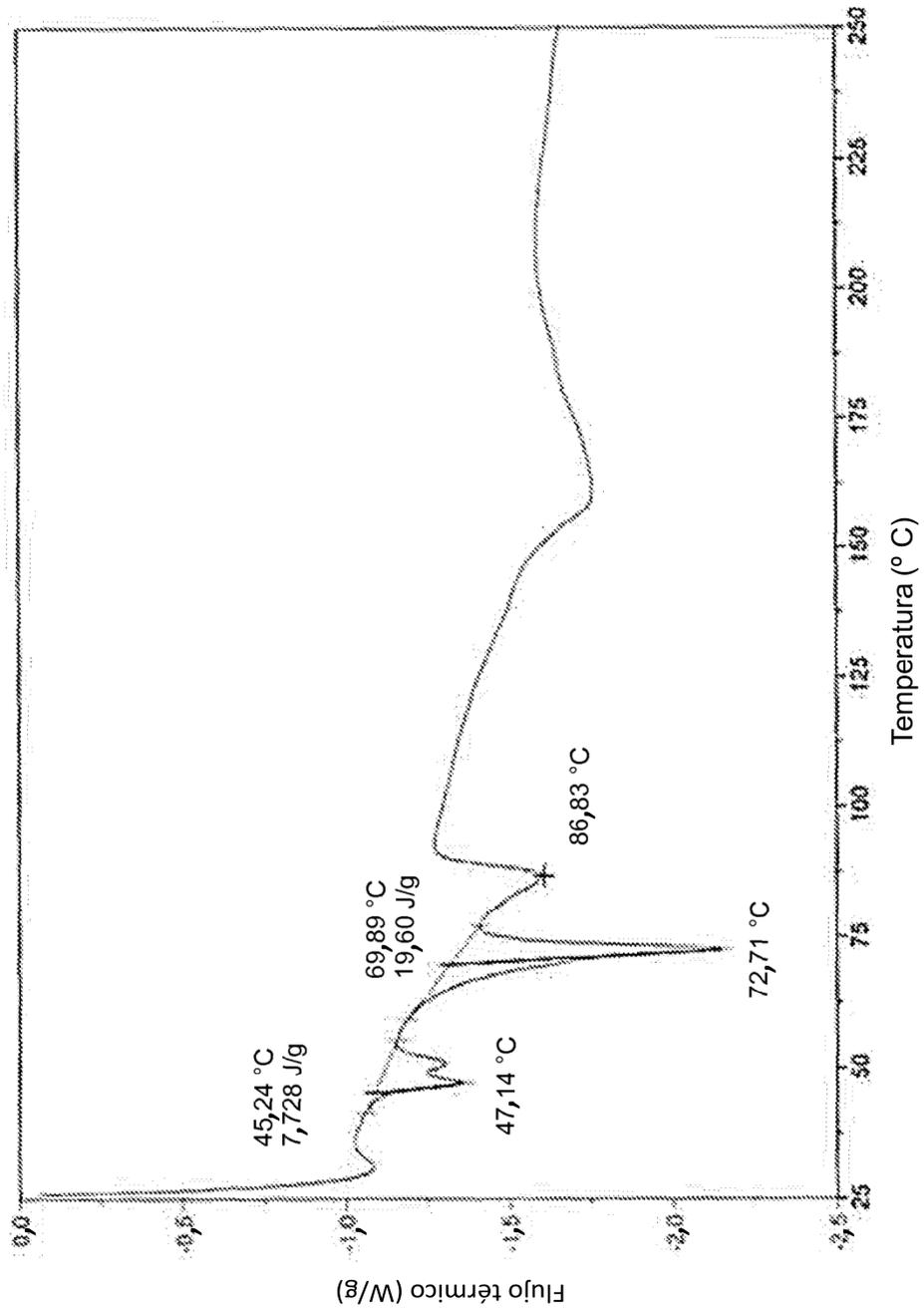


FIG. 13

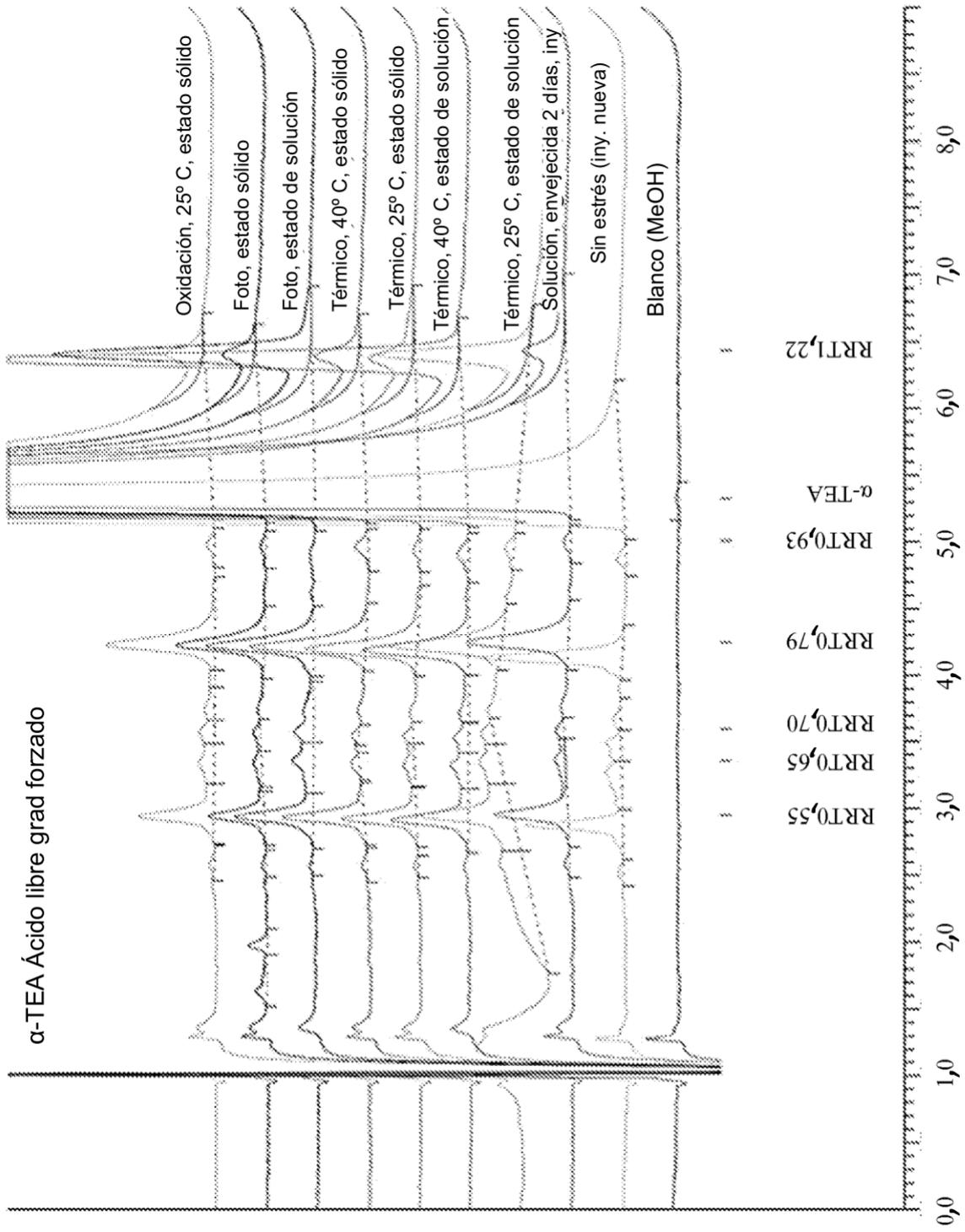


FIG. 14

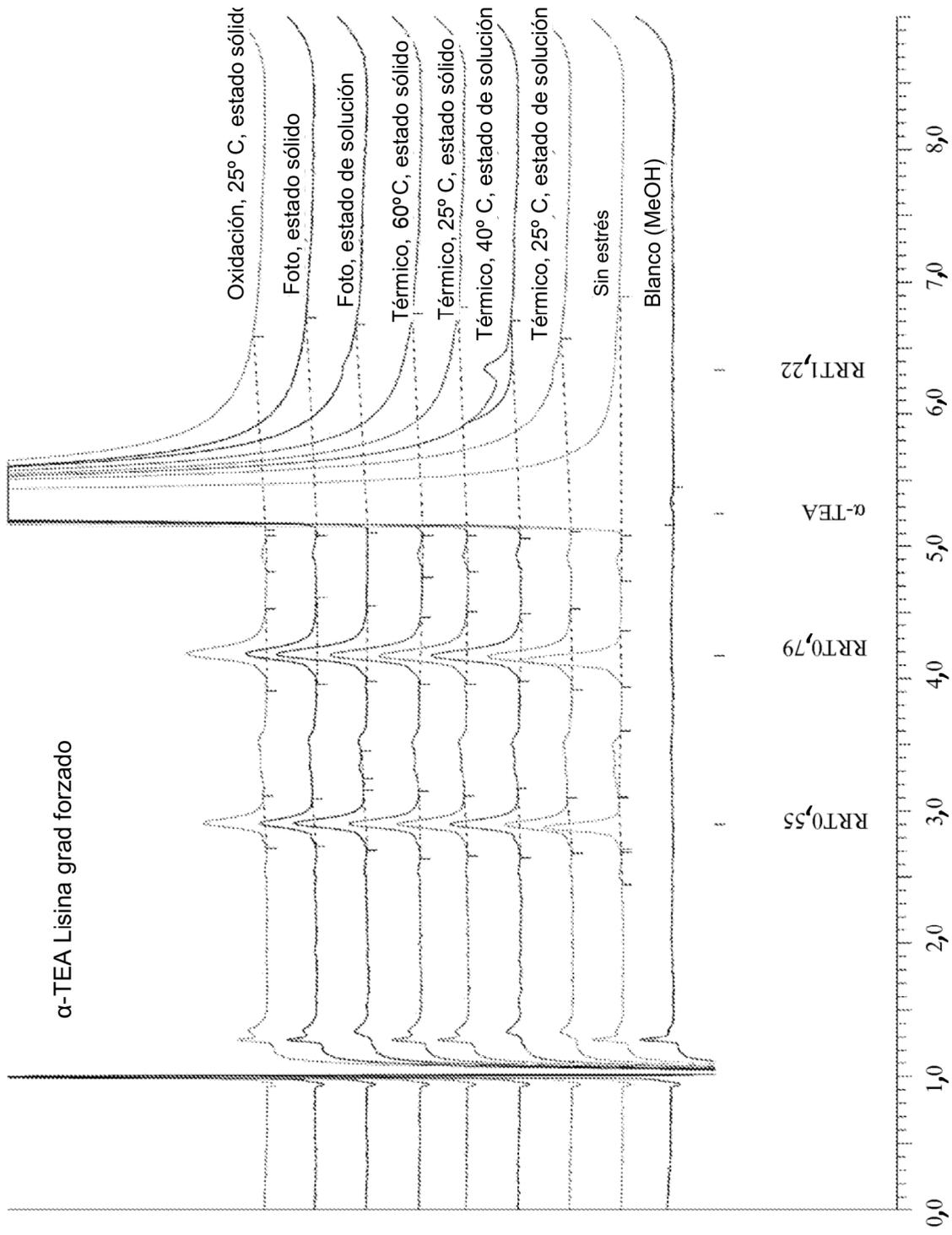


FIG. 15

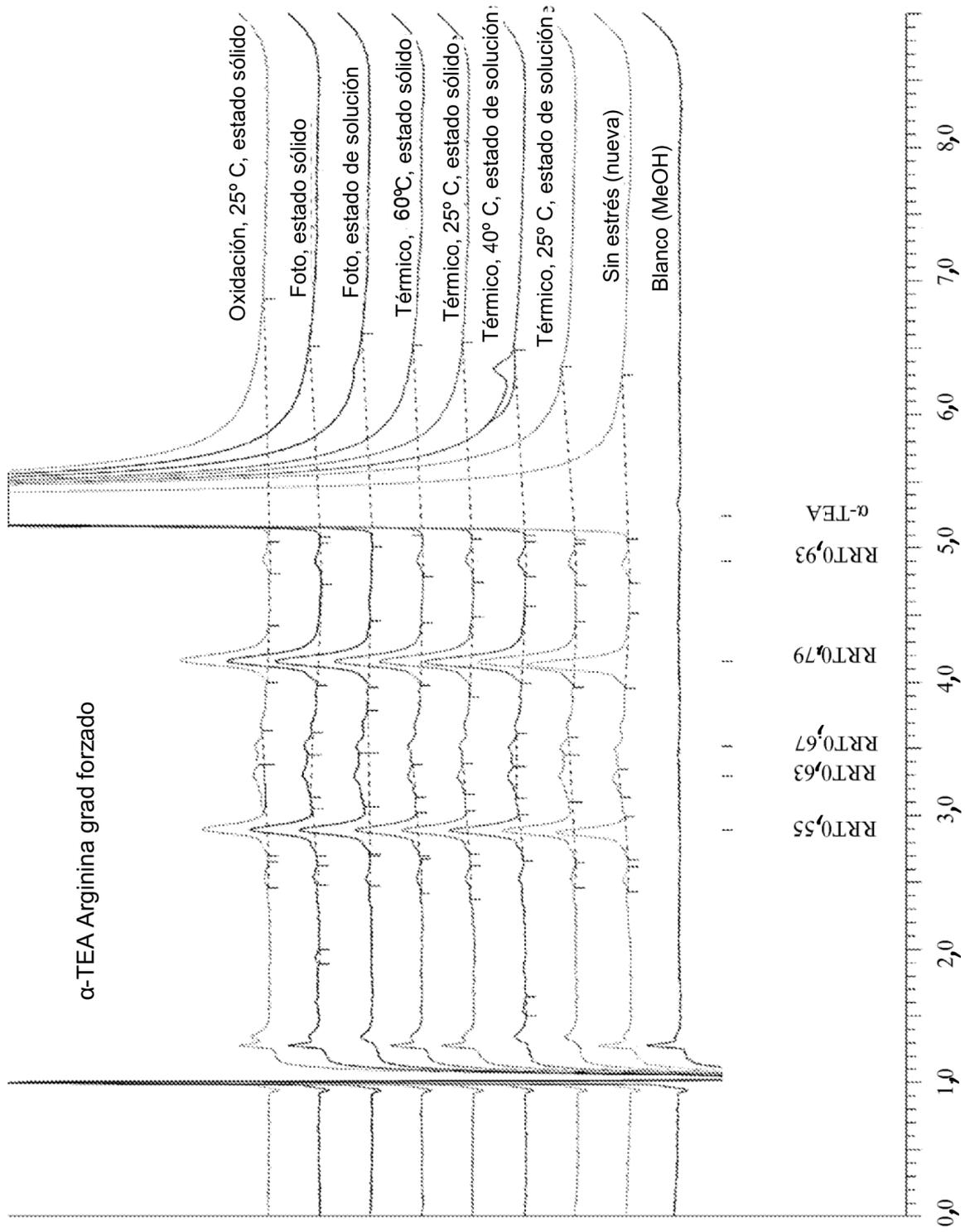


FIG. 16

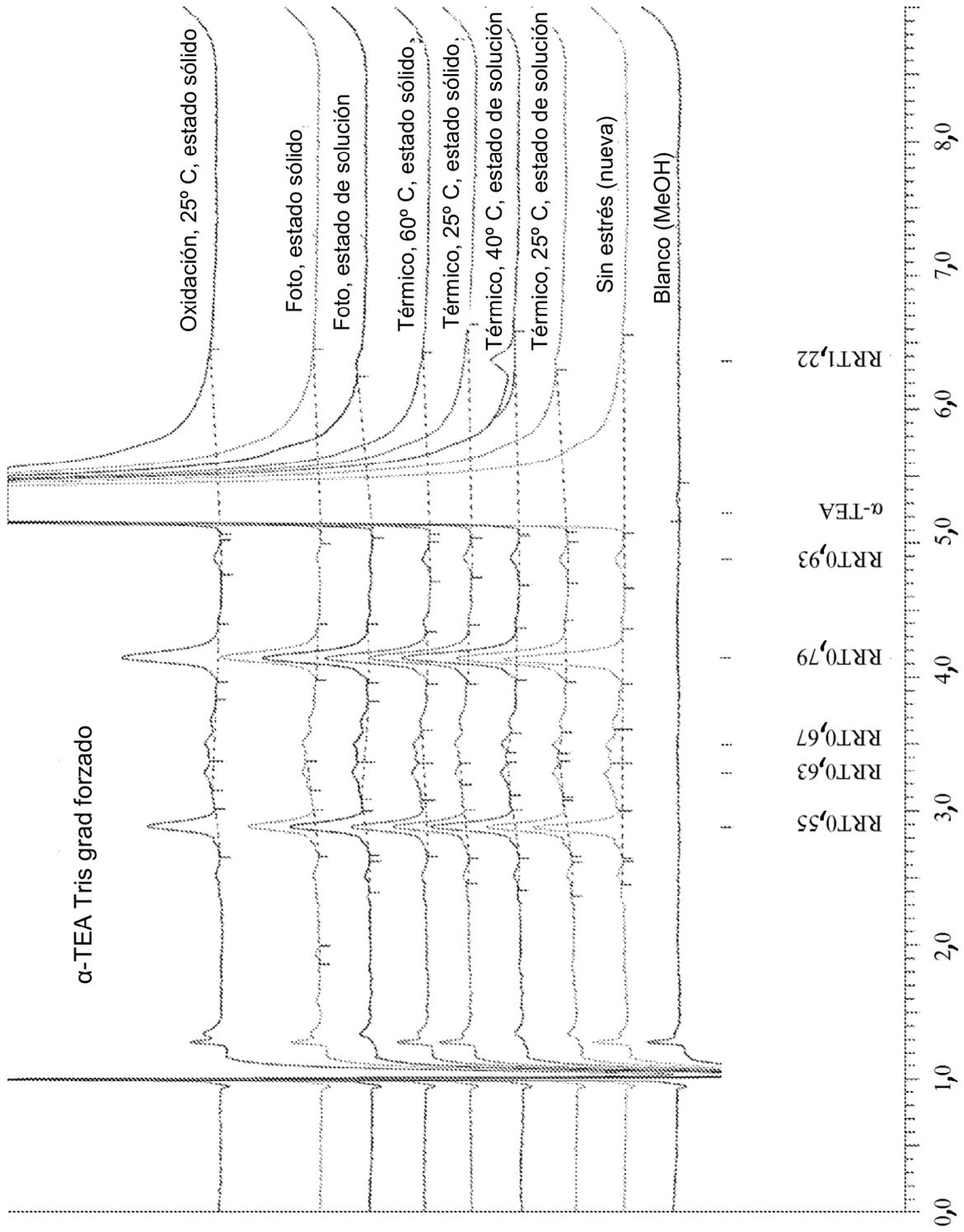


FIG. 17

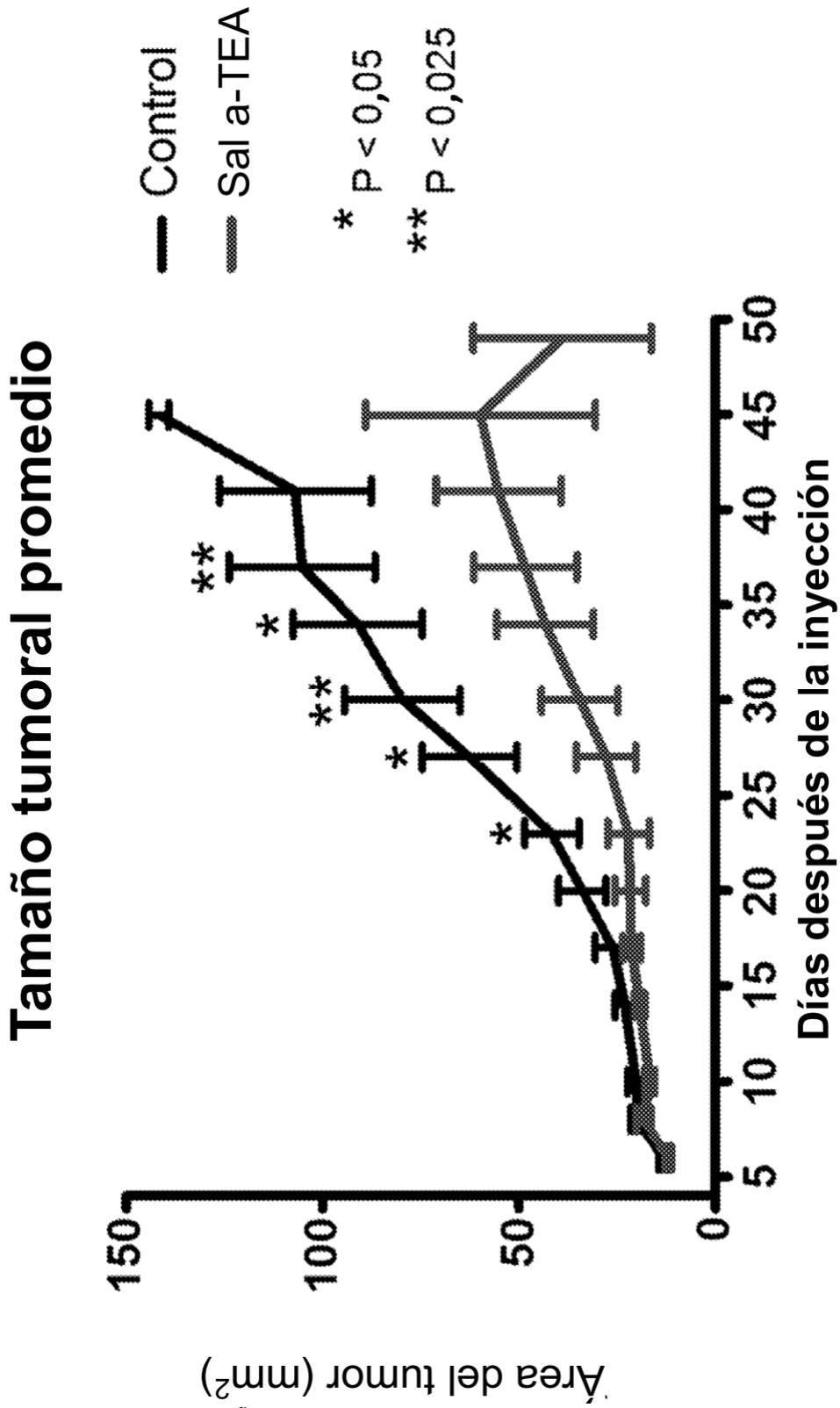


FIG. 18

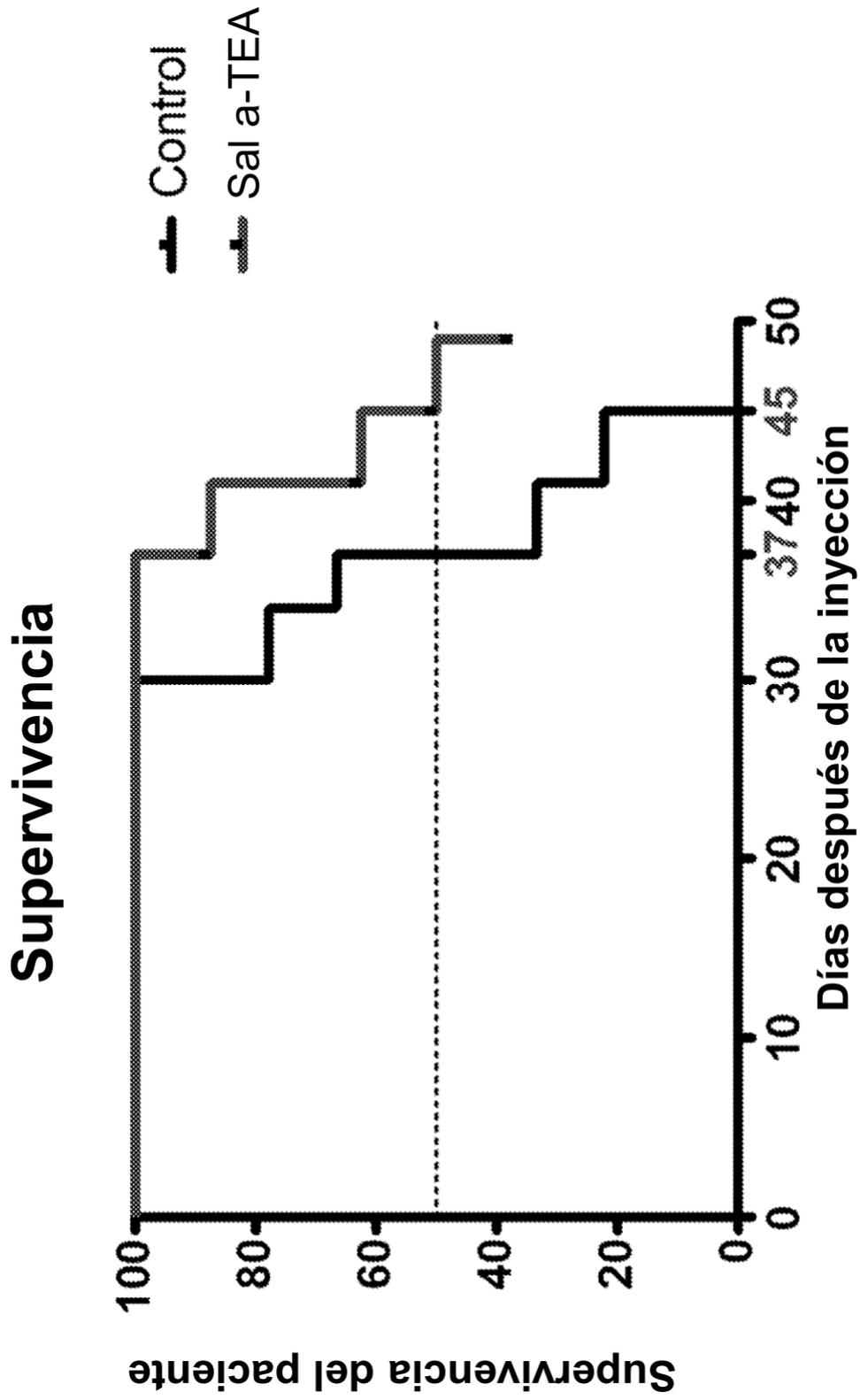


FIG. 19