

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 296**

51 Int. Cl.:

A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2013 PCT/US2013/067607**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14070948**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2013 E 13851971 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 2914254**

54 Título: **Terapias de combinación para tratar cánceres quimiorresistentes**

30 Prioridad:

30.10.2012 US 201261720346 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2020

73 Titular/es:

**MEI PHARMA, INC. (100.0%)
11975 El Camino Real, Suite 101
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**GOLD, DANIEL, P. y
GARCIA-MANERO, GUILLERMO**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

ES 2 774 296 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

Terapias de combinación para tratar cánceres quimiorresistentes

5 Antecedentes de la invención

La arquitectura de la cromatina local se reconoce generalmente como un factor importante en la regulación de la expresión génica. La arquitectura de la cromatina, un complejo de proteína-ADN, está fuertemente influenciado por las modificaciones postraduccionales de las histonas que son los componentes proteicos. La acetilación reversible de histonas es un componente clave en la regulación de la expresión génica al alterar la accesibilidad de los factores de transcripción al ADN. En general, los niveles elevados de acetilación de histonas están asociados con una mayor actividad transcripcional, mientras que los niveles reducidos de acetilación están asociados con la represión de la expresión génica [Wadem P.A. Hum. Mol. Genet. 10, 693-698 (2001), De Ruijter A.J.M. *et al.*, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. En células normales, las histona desacetilasas (HDAC) e histona acetiltransferasa juntas controlan el nivel de acetilación de las histonas para mantener un equilibrio. La inhibición de las HDAC da como resultado la acumulación de histonas acetiladas, dando como resultado una variedad de respuestas celulares dependientes del tipo celular, como apoptosis, necrosis, diferenciación, supervivencia celular, inhibición de proliferación y citostasis.

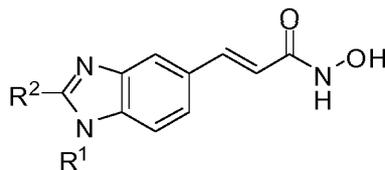
Los inhibidores de HDAC han sido estudiados por sus efectos terapéuticos en las células cancerosas. Por ejemplo, el ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA) es un potente inductor de diferenciación y/o apoptosis en eritroleucemia murina, líneas celulares de vejiga y mieloma [Richon VM *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 5705-5708 (1996), Richon V.M. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 3003-3007 (1998)]. Se ha demostrado que SAHA suprime el crecimiento de células de cáncer de próstata *in vitro* e *in vivo* [Butler LM *et al.*, Cancer Res. 60, 5165-5170 (2000)]. Otros inhibidores de HDAC que han sido ampliamente estudiados por sus actividades anticancerígenas son tricostatina A (TSA) y trapoxina B [Yoshida M. *et al.*, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), Kijima M. *et al.*, J. Biol. Chem., 268, 22429 (1993)]. La tricostatina A es un inhibidor reversible de HDAC de mamíferos. La trapoxina B es un tetrapéptido cíclico, que es un inhibidor irreversible de HDAC de mamíferos. Sin embargo, debido a la inestabilidad *in vivo* de estos compuestos, son menos deseables como fármacos contra el cáncer. Recientemente, otros inhibidores de HDAC de molécula pequeña están disponibles para evaluación clínica [US 6.552.065]. Se han descrito compuestos inhibidores de HDAC adicionales en la bibliografía [Bouchain G. *et al.*, J. Med. Chem., 46, 820-830 (2003)] y patentes [WO 03/066579A2]. La actividad *in vivo* de tales inhibidores puede controlarse directamente por su capacidad para aumentar la cantidad de histonas acetiladas en la muestra biológica. Se ha informado que los inhibidores de HDAC interfieren con procesos neurodegenerativos, por ejemplo, los inhibidores de HDAC detienen la neurodegeneración dependiente de poliglutamina [Nature, 413(6857): 739-43, 18 octubre, 2001]. Además, también se sabe que los inhibidores de HDAC inhiben la producción de citocinas como TNF, IFN, IL-1 que se sabe que están implicadas en enfermedades inflamatorias y/o trastornos del sistema inmunitario. [J. Biol. Chem. 1990; 265(18): 10232-10237; Science, 1998; 281: 1001-1005; Dinarello C.A. y Moldawer L.L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis, A primer for clinicians, 3ª Edición, Amgen Inc., 2002].

US 2010/09869 desvela compuestos que pueden usarse para tratar el síndrome mielodisplásico. Mitmaker E. J. *et al.*, Surgery, 2010; 149(4): 504-511, desvela el uso de agentes de desmetilación e inhibidores de histona desacetilasa en el tratamiento del cáncer de tiroides.

No obstante, todavía existe la necesidad de proporcionar más combinaciones de inhibidores de HDAC que podría esperarse que tengan propiedades farmacéuticas útiles, mejoradas en el tratamiento de enfermedades como cáncer, enfermedades neurodegenerativas, trastornos que implican angiogénesis y trastornos inflamatorios y/o del sistema inmunitario.

Sumario de la invención

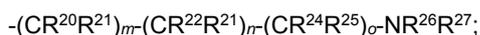
La presente invención proporciona un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id):



Fórmula (Id)

en donde

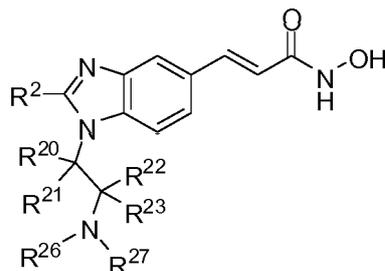
R¹ es un grupo que tiene la fórmula:



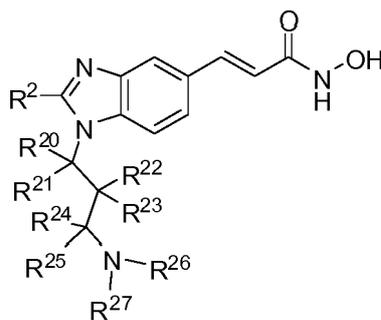
R² es alquilo, fluoroalquilo, ciano, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, o heteroalquilo opcionalmente sustituido con =O; cada R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ es independientemente H o metilo; cada R²⁶ y R²⁷ es independientemente H, hidroxilalquilo, o alquilo; y m, n, y o son independientemente enteros de 0, 1, 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del cáncer quimiorresistente seleccionado entre síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloide aguda (AML).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Id) tiene la estructura de fórmula (Ie) o (If):



Fórmula (Ie)



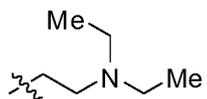
Fórmula (If)

en donde

R² es alquilo, fluoroalquilo, ciano, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, o heteroalquilo opcionalmente sustituido con =O; cada R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ es independientemente H o metilo; y cada R²⁶ y R²⁷ es independientemente H, hidroxilalquilo, o alquilo;

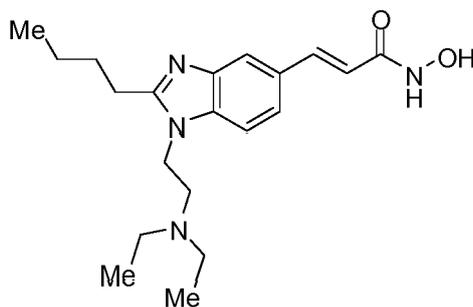
o una sal farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones del presente documento se describe un compuesto de fórmulas (Id), (Ie), o (If) en donde R²⁶ y R²⁷ son independientemente H o alquilo. En realizaciones específicas, R²⁶ y R²⁷ son independientemente H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo o heptilo. En algunas realizaciones, R¹ tiene la estructura:



En algunas realizaciones, R² es etilo, 1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, 2-metil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3,3-trifluoro-propilo, butilo, 3,3-dimetil-butilo, pentilo, 2,4,4-trimetil-pentilo, hexilo u octilo. En algunas realizaciones específicas, R² es butilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Id) es 3-[2-butil-1-(2-dietilaminoetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Id) tiene la estructura:



5 También se describen casos en donde el agente de hipometilación del ADN es 5-azacitidina (azacitidina), 5-azadesoxicitidina (decitabina), SGI-110, zebularina o procaína. En determinadas realizaciones específicas, el agente de hipometilación de ADN es 5-azacitidina (azacitidina).

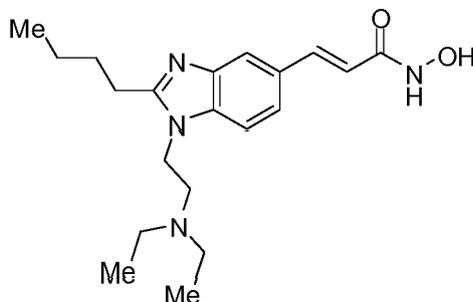
10 También se describen casos en donde la enfermedad o trastorno asociado con la desregulación de la histona desacetilasa es cáncer. También se describen casos en donde el cáncer es un tumor maligno hematológico como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia trombolítica, un síndrome mielodisplásico (MDS), un trastorno mieloproliferativo, anemia refractaria, un síndrome preleucemia, una leucemia linfoide, linfoma, linfoma no Hodgkin o una leucemia indiferenciada. En algunas realizaciones específicas, el cáncer es síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloide aguda (AML). También se describen casos en donde el linfoma no Hodgkin es linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), o leucemia linfocítica crónica (CLL). En algunas realizaciones, el cáncer es refractario, no responde o es resistente a quimioterapia y/o al trasplante haploidéntico de células madre. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, SGI-110, lenalidomida, TXA-127, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, lenalidomida, TXA-127, o combinaciones de los mismos.

20 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (Id), (Ie) o (If) se administra en una cantidad de 5 mg a 120 mg, por ejemplo, aproximadamente 60 mg. En algunas realizaciones, el agente de hipometilación de ADN se administra en una cantidad de 5 mg/m² a 125 mg/m². En otras realizaciones, el agente de hipometilación de ADN se administra en una cantidad de 75 mg/m². En algunas realizaciones, el compuesto para uso en la invención se administra por vía oral y el agente de hipometilación de ADN se administra por vía intravenosa o subcutánea. En algunas realizaciones, el agente de hipometilación de ADN se administra por vía intravenosa.

25 En estas realizaciones del presente documento se describe el uso de un compuesto de fórmula (Id) como se definió anteriormente en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar junto con un agente de hipometilación para tratar el cáncer quimiorresistente.

30 En algunas realizaciones, el cáncer es una neoplasia hematológica. En algunas realizaciones, el cáncer es síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloide aguda (AML). En ciertas realizaciones, el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, SGI-110, lenalidomida, TXA-127, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, lenalidomida, TXA-127, o combinaciones de los mismos.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Id) es 3-[2-butil-1-(2-dietilaminoetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Id) tiene la estructura:

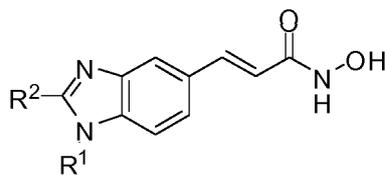


40 En algunas realizaciones, el agente de hipometilación de ADN es 5-azacitidina (azacitidina).

En el presente documento también se describen kits que comprenden uno o más recipientes llenos con un agente de hipometilación de ADN y uno o más recipientes llenos con un compuesto de fórmula (Id) como se definió anteriormente en el presente documento.

45

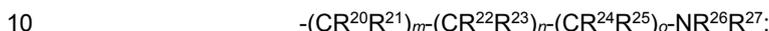
En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de fórmula (Id):



Fórmula (Id)

5
en donde

R¹ es un grupo que tiene la fórmula:



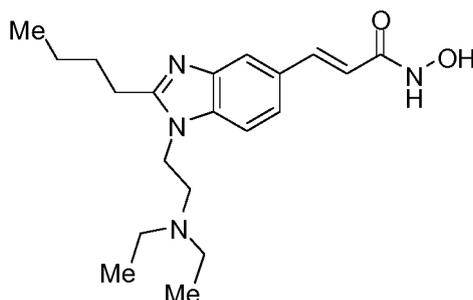
R² es alquilo, fluoroalquilo, ciano, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, o heteroalquilo opcionalmente sustituido con =O; cada R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ es independientemente H o metilo; cada R²⁶ y R²⁷ es independientemente H, hidroxilalquilo, o alquilo; y m, n, y o son independientemente enteros de 0, 1, 2, 3 o 4;

15

o una sal farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el kit comprende 5-azacitidina (azacitidina) como agente de hipometilación de ADN y el compuesto de fórmula (Id) que tiene la estructura:

20



25 Descripción detallada

Existe una necesidad continua de desarrollar y proporcionar terapias eficaces para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la desregulación de la histona desacetilasa (por ejemplo, cáncer). En algunas realizaciones del presente documento se describe una terapia de combinación para tratar cáncer.

30 Algunas definiciones

A menos que se indique otra cosa, la terminología usada en el presente documento debe proporcionar su significado normal como entiende un experto en la materia.

35 Como se usa en este documento, el término no sustituido significa que no hay sustituyentes o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

La expresión "opcionalmente sustituido" como se usa en la memoria descriptiva indica que el grupo puede o no estar sustituido adicionalmente con el grupo sustituyente denominado =O. "Alquilo" como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático C₁-C₆ lineal o ramificado, preferentemente C₁-C₃. Ejemplos de sustituyentes alquilo C₁-C₆ lineal y ramificado adecuado incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

40

"Alqueno" como grupo o parte de un grupo indica un grupo hidrocarburo alifático C₂-C₆ que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación sobre cada uno es independientemente E o Z. Los grupos alqueno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

45

"Alquino" como grupo o parte de un grupo significa un grupo hidrocarburo alifático C₂-C₆ que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado. Las estructuras ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etinilo

50

y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene preferentemente de 2 a 14 átomos, más preferentemente de 2 a 10 átomos en la cadena, uno o más de los cuales es un heteroátomo seleccionado entre S, O y N. Los heteroalquilos ejemplares incluyen alquil éteres, alquilaminas secundarias y terciarias, sulfuros de alquilo, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

Se entiende que en la familia de compuestos de Fórmula (Id) se incluyen formas isoméricas incluyendo diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros e isómeros geométricos en el isómero configuracional "E" o "Z" o una mezcla de isómeros E y Z. También se entiende que algunas formas isoméricas, tales como diastereómeros, los enantiómeros y los isómeros geométricos pueden separarse por métodos físicos y/o químicos y por los expertos en la materia.

Algunos de los compuestos de las realizaciones desveladas pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y/o mezclas de enantiómeros y para diastereómeros. Todos estos estereoisómeros individuales, racematos y sus mezclas están destinados a estar dentro del alcance del tema descrito y reivindicado.

Adicionalmente, la fórmula (Id) pretende cubrir, cuando sea aplicable, formas solvatadas así como no solvatadas de los compuestos. Por tanto, cada fórmula incluye compuestos que tienen la estructura indicada, incluyendo formas hidratadas así como no hidratadas.

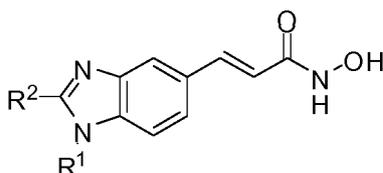
Los agentes inhibidores de HDAC para uso en las diversas realizaciones incluyen sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente, e incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula (Id) se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse entre clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, carboxílicos heterocíclicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquilsulfónico, arilsulfónico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de Fórmula (Id) incluyen sales metálicas preparadas con litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y cinc, y sales orgánicas preparadas con bases orgánicas como colina, dietanolamina, morfolina. Otros ejemplos de sales orgánicas son: sales de amonio, sales cuaternarias como sal de tetrametilamonio; sales de adición de aminoácidos como sales con glicina y arginina. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la materia entienden que los compuestos de la invención, agentes y sales pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todos los cuales están destinados a estar dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Una cantidad eficaz suele ser suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar la progresión de la patología. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada fácilmente por un médico asistente mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad terapéuticamente eficaz, se deben considerar una serie de factores que incluyen, entre otros, la especie de animal, su tamaño, edad y salud general, la condición específica involucrada, la gravedad de la dolencia, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto concreto administrado, el modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, el uso de otros medicamentos y otras circunstancias relevantes.

Agentes inhibidores de HDAC

El compuesto para uso en la invención tiene la estructura de fórmula (Id):

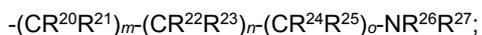


Fórmula (Id)

en donde

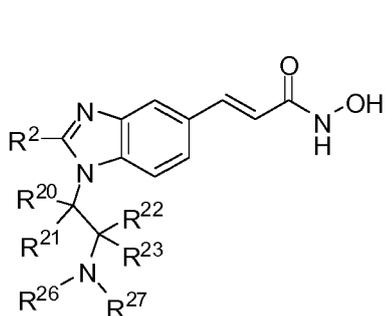
60

R¹ es un grupo que tiene la fórmula:

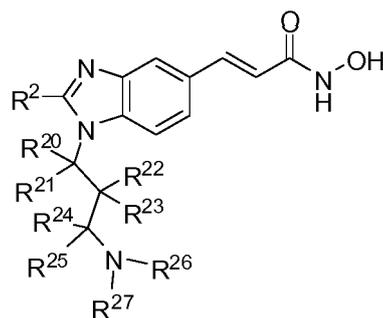


- 5 R² es alquilo, fluoroalquilo, ciano, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, o heteroalquilo opcionalmente sustituido con =O; cada R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ es independientemente H o metilo; cada R²⁶ y R²⁷ es independientemente H, hidroxialquilo, o alquilo; y m, n, y o son independientemente enteros de 0, 1, 2, 3 o 4;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Id) tiene la estructura de fórmula (Ie) o (If):



Fórmula (Ie)



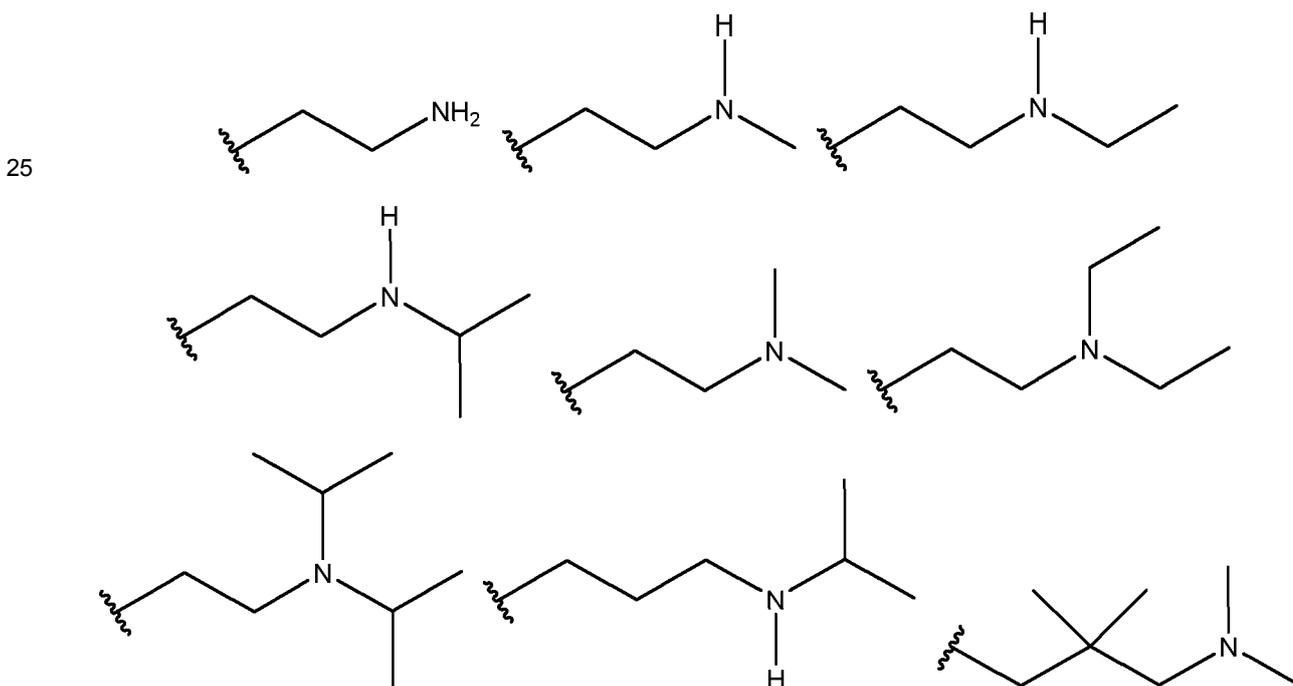
Fórmula (If)

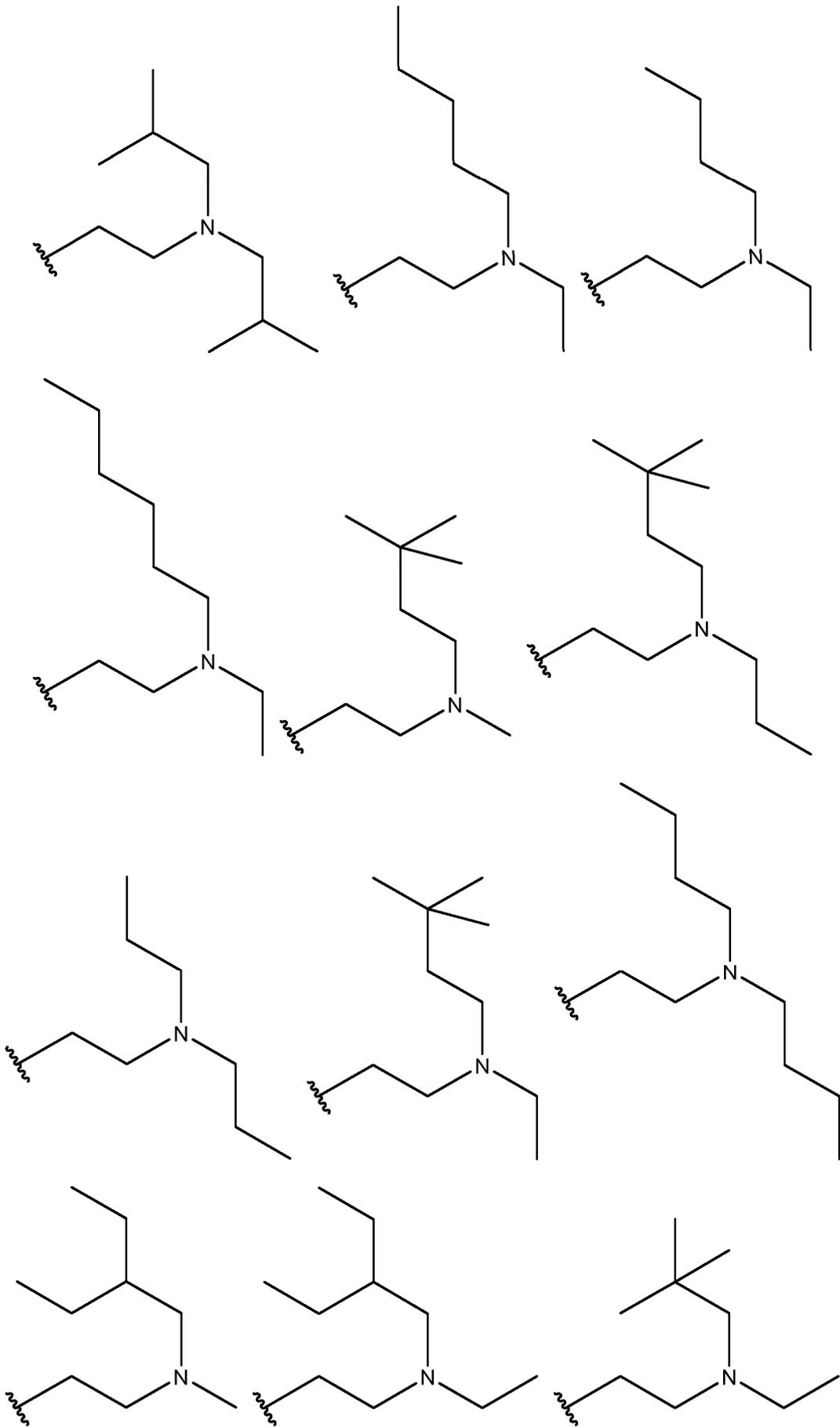
- 15 en donde

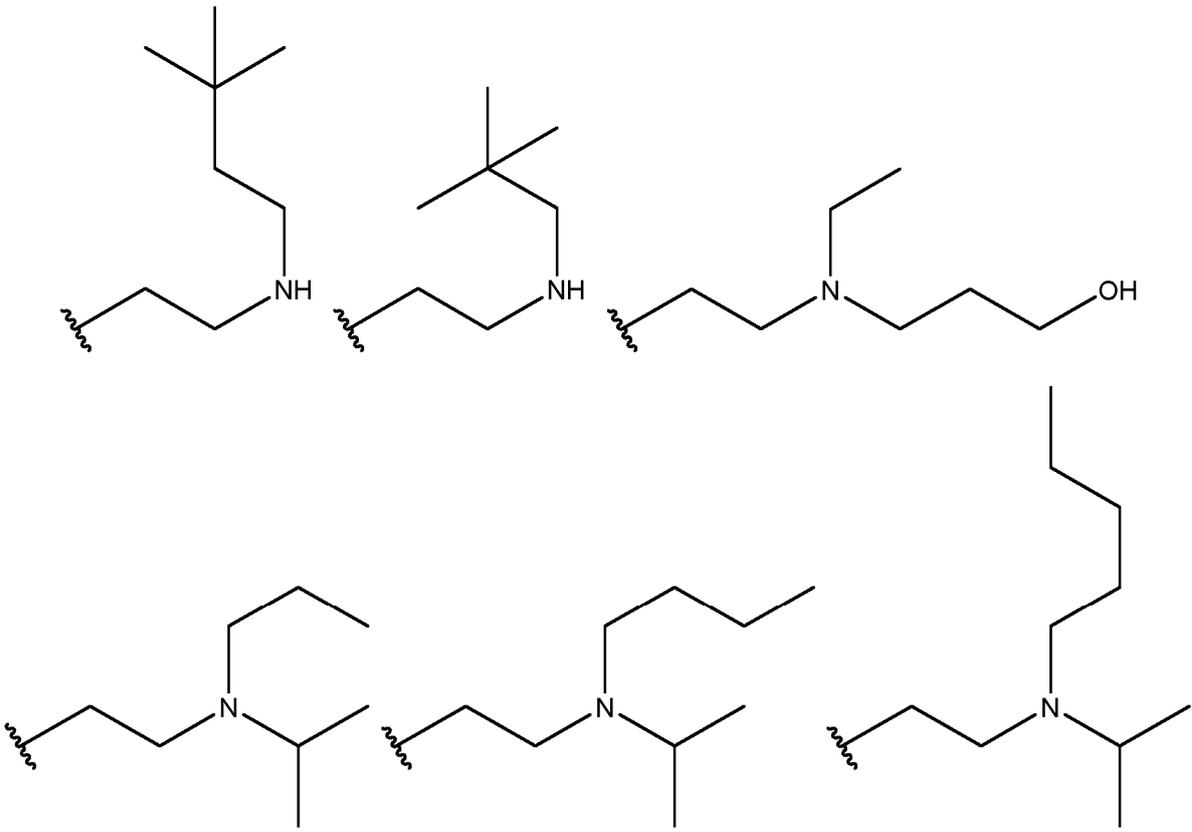
R² es alquilo, fluoroalquilo, ciano, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, o heteroalquilo opcionalmente sustituido con =O; cada R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ es independientemente H o metilo; y cada R²⁶ y R²⁷ es independientemente H, hidroxialquilo, o alquilo;

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, R¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



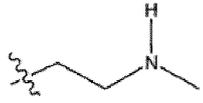




5 En una realización específica R¹ es un grupo de fórmula:

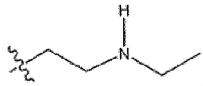


10 En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:

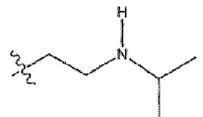


En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:

15



En otra realización específica más, R¹ es un grupo de fórmula:

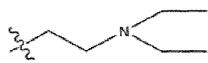


20

En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:



25 En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:



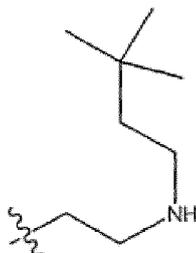
En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:

5

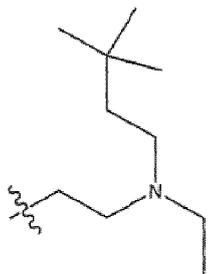


En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:

10



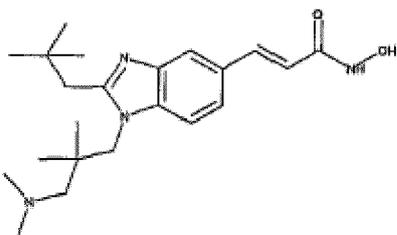
En otra realización específica R¹ es un grupo de fórmula:



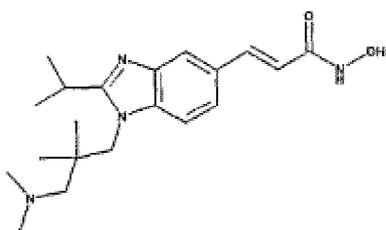
15 En un caso R² es alquilo. En un caso, el alquilo es un alquilo C₁-C₁₀. En otra forma, el alquilo es un grupo alquilo C₁-C₆. En otra forma R² se selecciona del grupo que consiste en: metilo; etilo; propilo; 2-metil-propilo, 2,2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoropropilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; hexilo; heptilo, octilo, nonilo, y 2-metoxi nonilo.

20 En una forma de esta realización, R² es alquenilo. En una forma de esta realización, el alquenilo es un alquenilo C₂-C₁₀. En otra forma de esta realización, el alquenilo es un grupo alquenilo C₂-C₆. En otra forma de esta realización, R² se selecciona del grupo que consiste en: etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hex-5-enilo. Los valores específicos de R² se seleccionan del grupo que consiste en: metilo; ; 2,2,2-trifluoroetilo; propilo; 2,2-dimetil-propilo; isopropilo; 3,3,3-trifluoro-propilo; butilo; isobutilo; 3,3-dimetil-butilo; but-3-enilo; but-3-inilo; pentilo; 2,4,4-trimetil-pentilo; hexilo; hex-3-enilo; ,

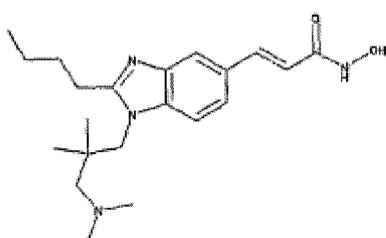
30 Los compuestos específicos para uso en la invención incluyen los siguientes:



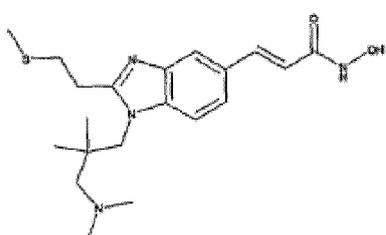
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



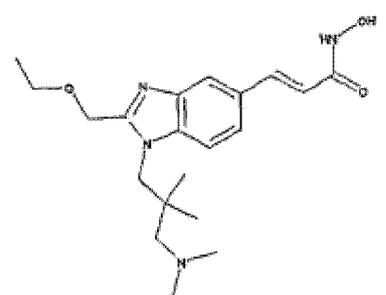
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isopropil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



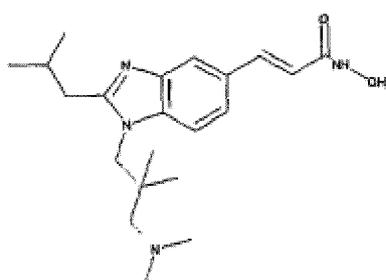
3-[2-Butil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



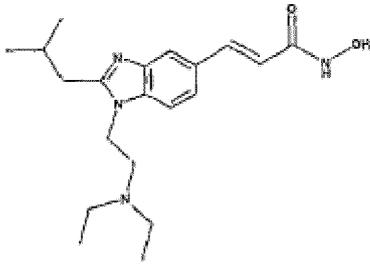
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-etoximetil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



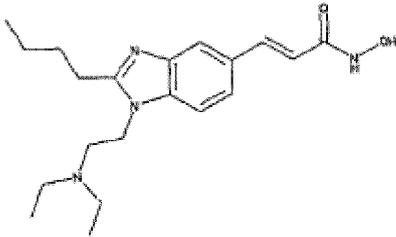
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

(continuación)

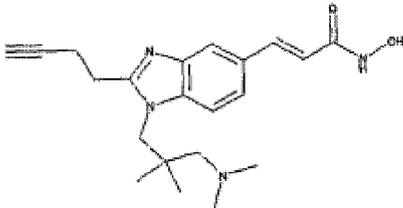
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



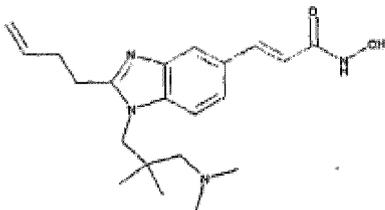
3-[2-Butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



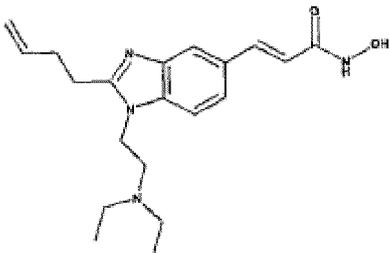
3-[2-But-3-inil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



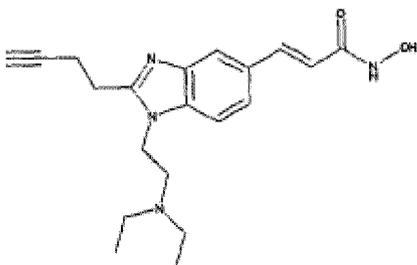
3-[2-But-3-enil-1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



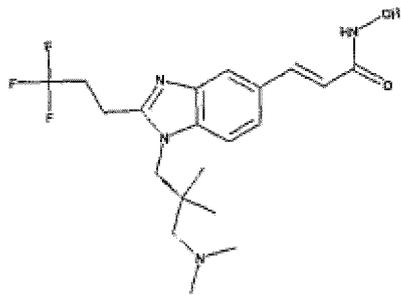
3-[2-But-3-enil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



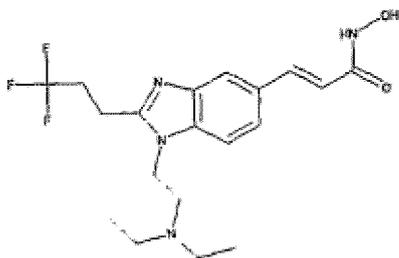
3-[2-But-3-inil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



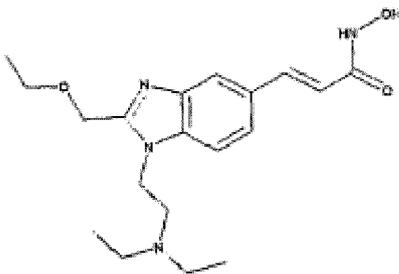
(continuación)



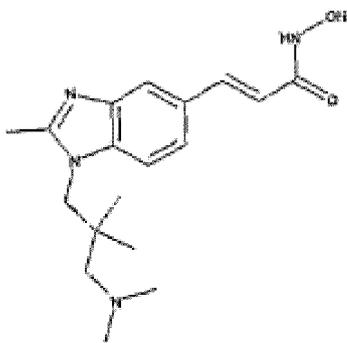
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



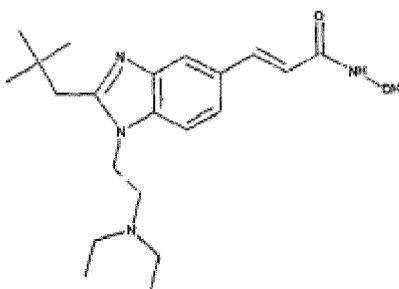
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-etoximetil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



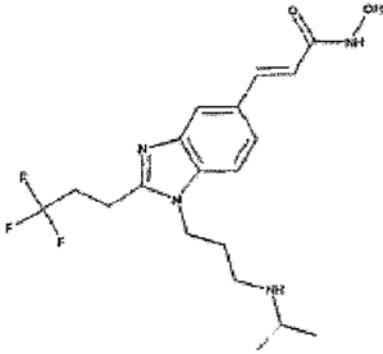
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



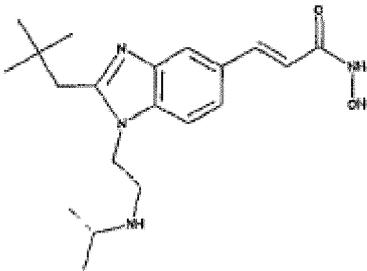
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

(continuación)

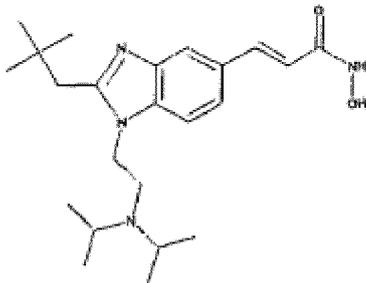
N-hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida



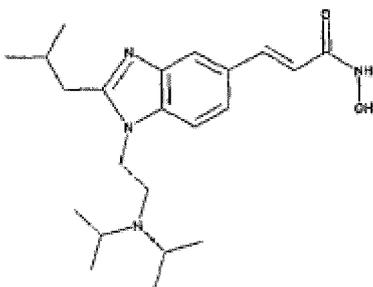
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



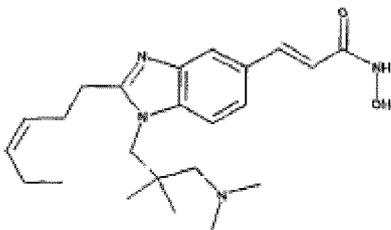
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(2,2-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



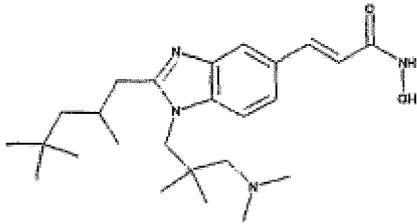
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



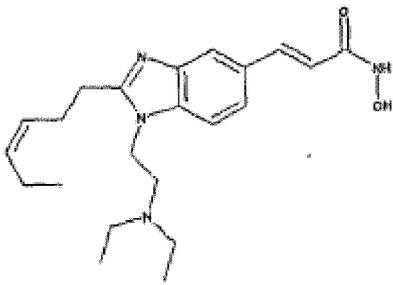
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-hex-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



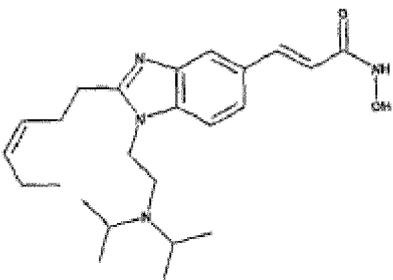
(continuación)



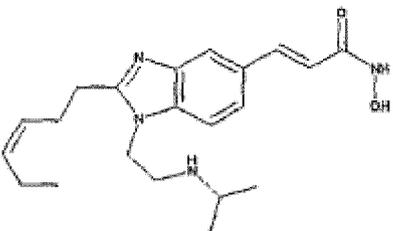
3-[1-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



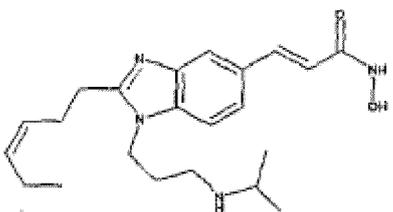
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



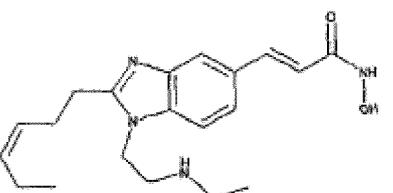
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-N hidroxi-acrilamida



3-[2-Hex-3-enil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



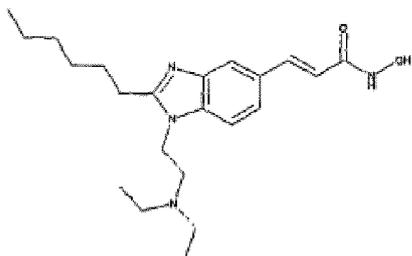
3-[2-Hex-3-enil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



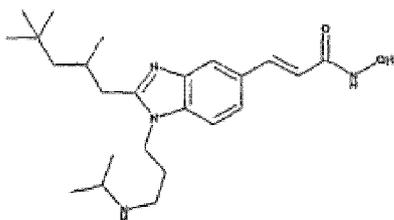
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

(continuación)

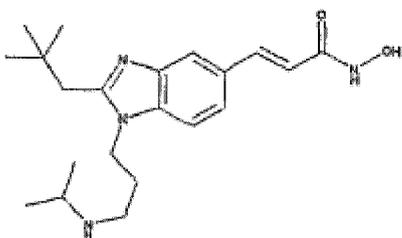
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



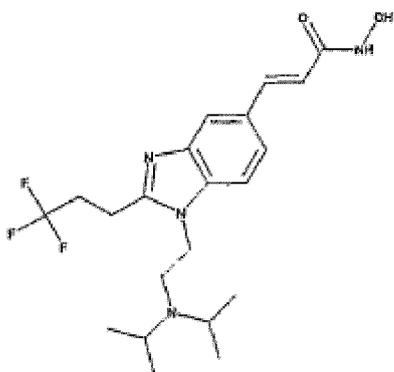
N-hidroxi-3-[1-(3-isopropilamino-propil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida



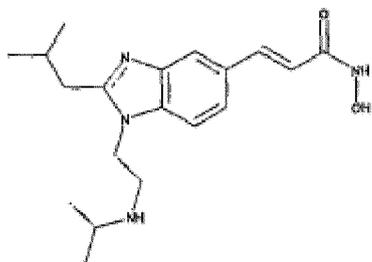
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(3-isopropilaminopropil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

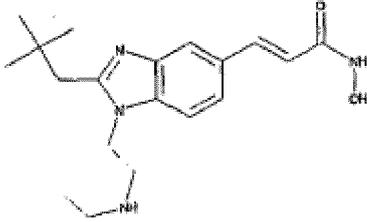


N-hidroxi-3-[2-isobutil-1-(2-isopropilaminoetil)-1H-bencimidazol 5-il]-acrilamida

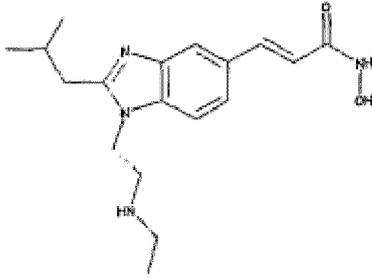


(continuación)

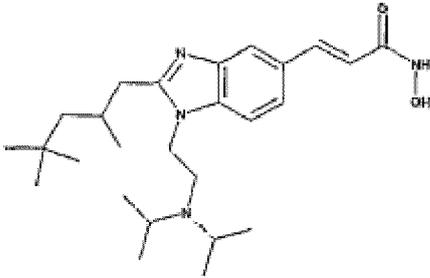
3-[2-(2,2-Dimetil-propil)-1-(2-etilaminoetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



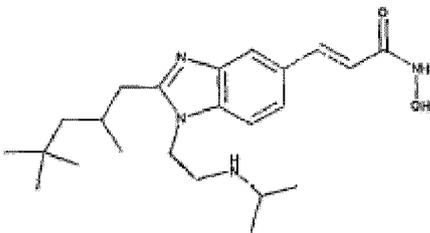
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-isobutil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



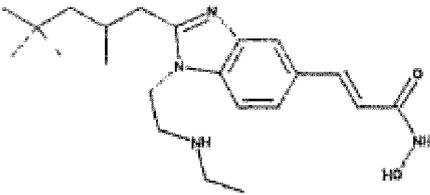
3-[1-(2-Diisopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



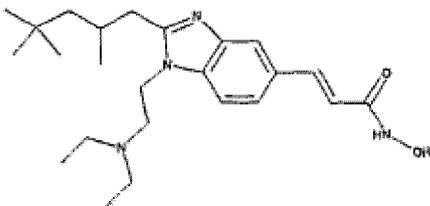
N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida



3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

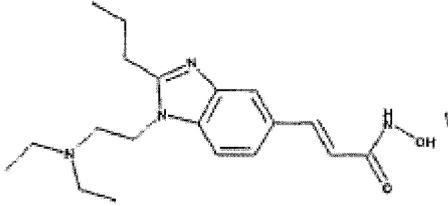


3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

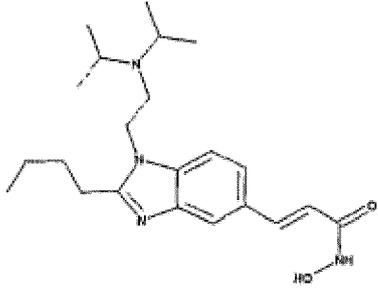


(continuación)

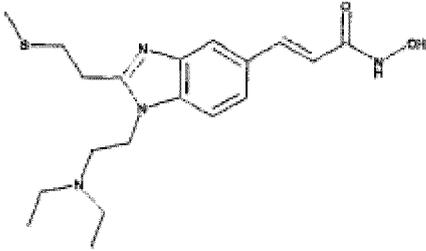
3-[1-(2-dietilamino-etil)-2-propil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



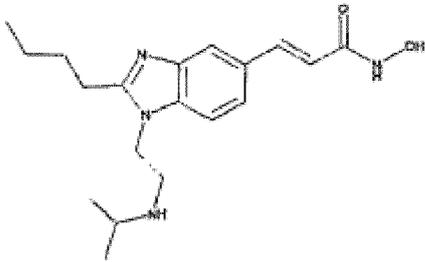
3 [2-butil-1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



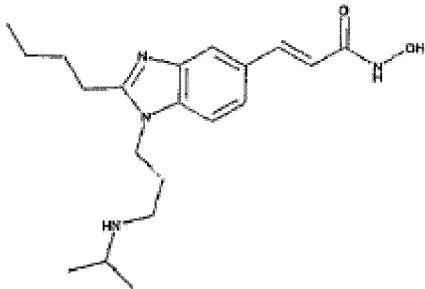
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



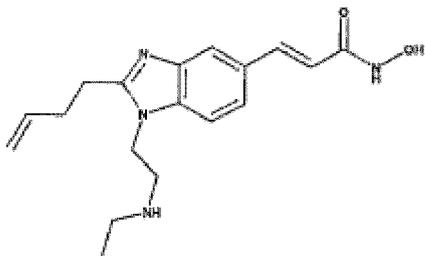
3 [2-Butil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3 [2-butil-1-(3-isopropilamino-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

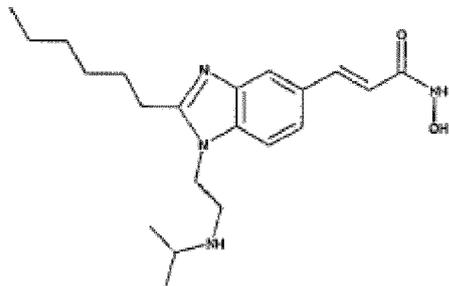


3-[2-But-3-enil-1-(2-etilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

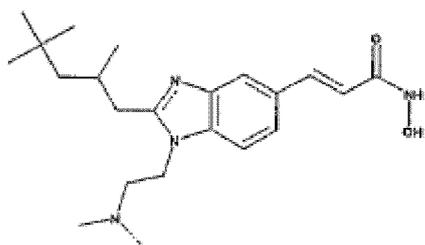


(continuación)

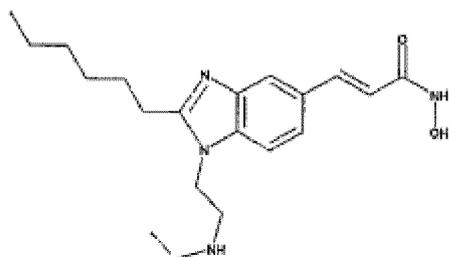
3 [2-Hexil-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



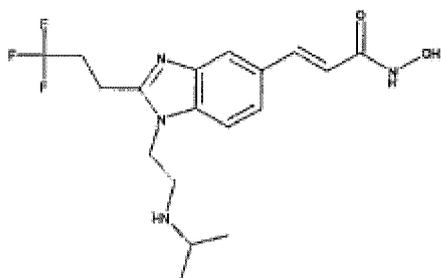
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



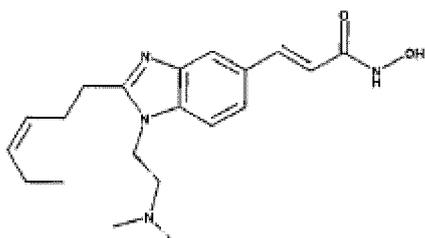
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



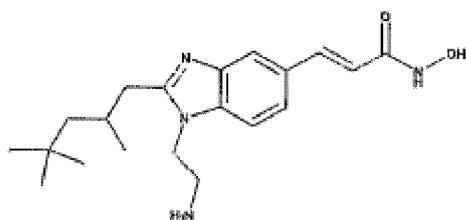
N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida



3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hex-3-enil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

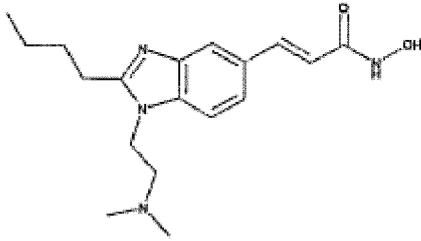


3-[1-(2-Amino-etil)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

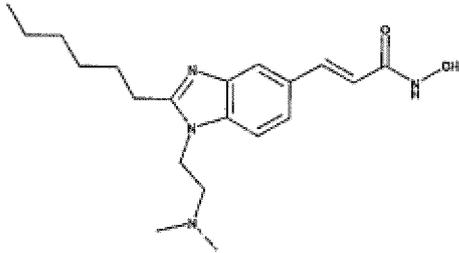


(continuación)

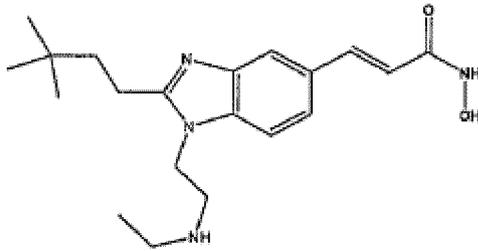
3-[2-Butil-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



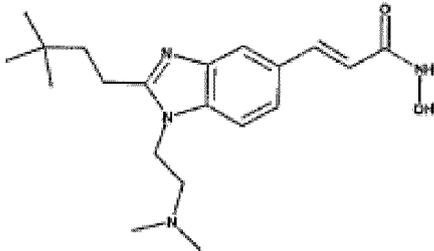
3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-hexil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



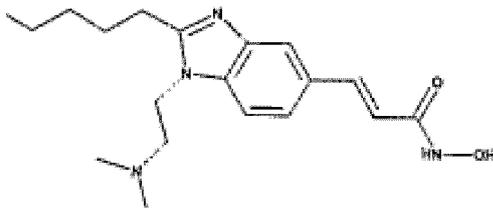
3-[1-(2-etilamino-etil)-2-(3,3-dimetil-butil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



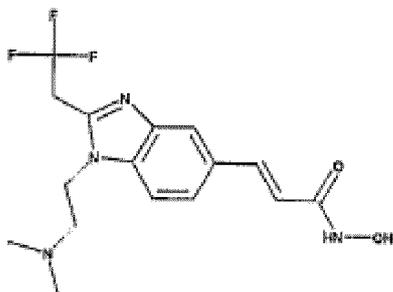
3-[2-(3,3-Dimetil-butil)-1-(2-Dimetilaminoetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

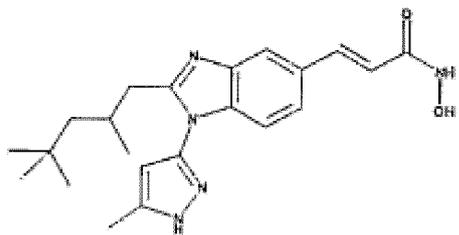


3-[1-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

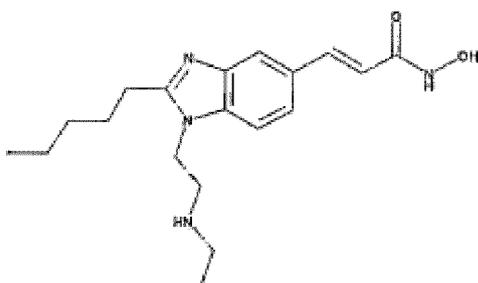


(continuación)

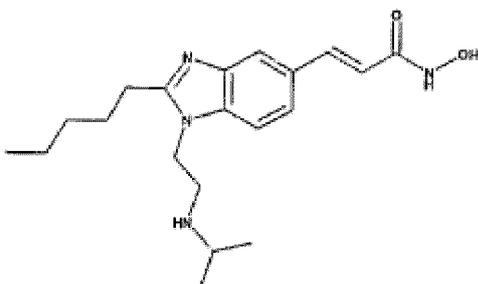
N-hidroxi-3-[1-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4,4-trimetil-pentil)-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida



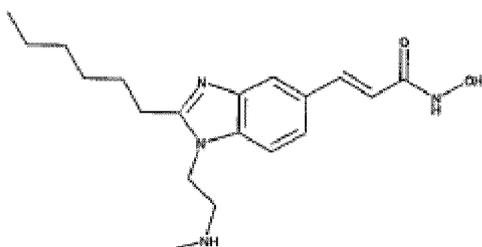
3-[1-(2-Etilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



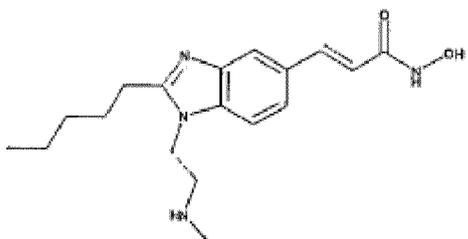
N-hidroxi-3-[1-(2-isopropilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida



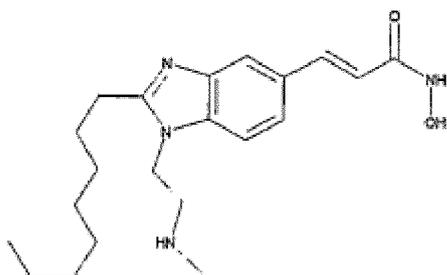
3-[2-Hexil-1-[1-(2-metilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida

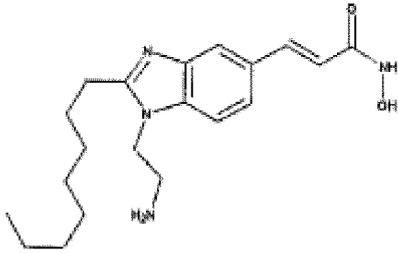


N-hidroxi-3-[1-(2-metilamino-etil)-2-octil-1H-bencimidazol-5-il]-acrilamida

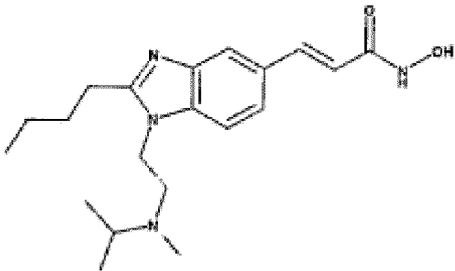


(continuación)

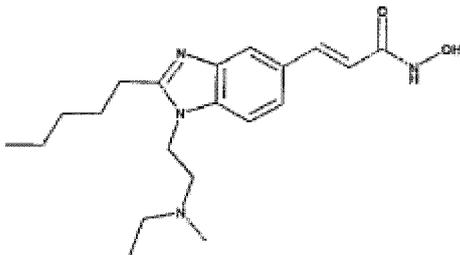
3-[1-(2-Amino-etil)-2-octil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



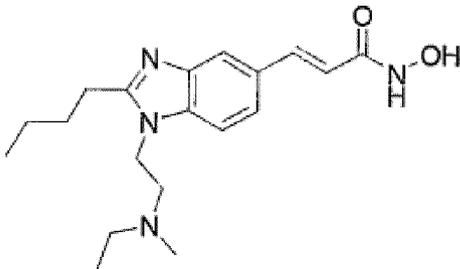
3-{2-Butil-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



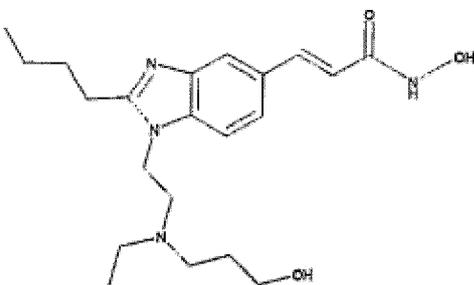
3-{1 [2-(Etil-metil-amino)-etil]-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



3-{2-Butil-1-[2-(etil-metil-amino)-etil]-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida

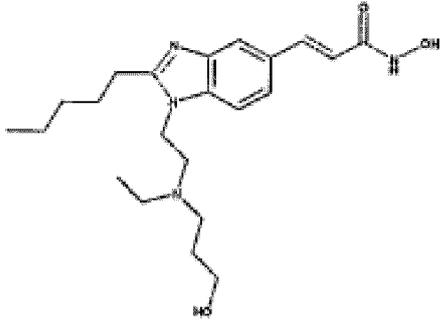


3-(2-Butil-1-{2-etil-(3-hidroxi-propil)-amino}-etil)-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida

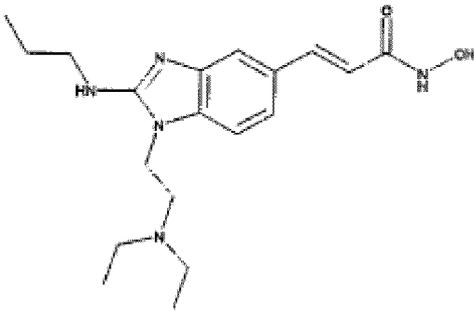


(continuación)

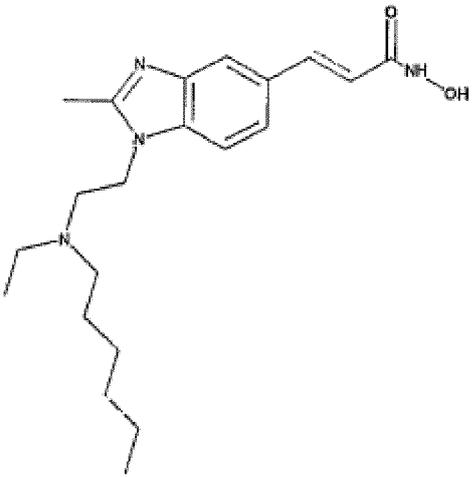
3-(1-{2-[Etil-(3-hidroxi-propil)-amino]-etil]-2-pentil-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi acrilamida



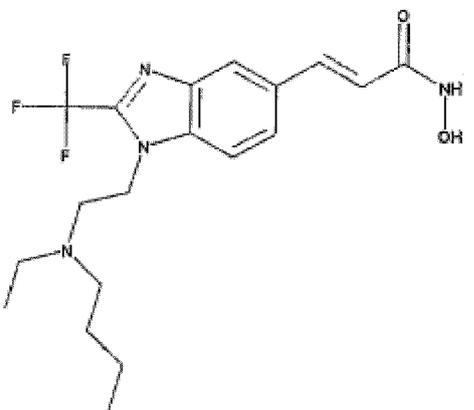
3-[1-(2-Dietilamino-etil)-2-propilamino-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



3-{1-[2-Etil-hexil-amino)-etil]-2-metil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

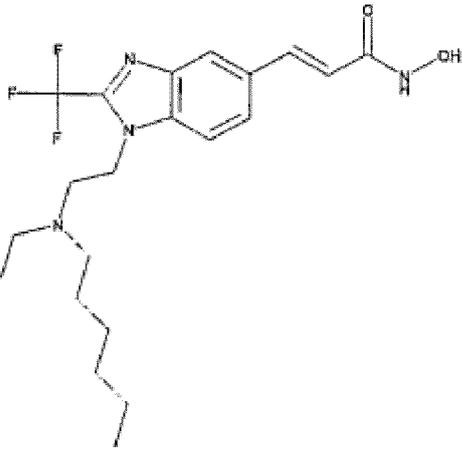


3-{1-[2-(Butil-etil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

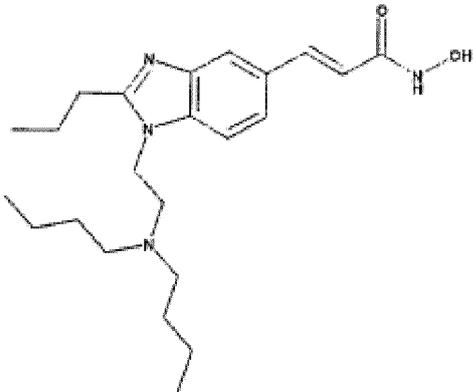


(continuación)

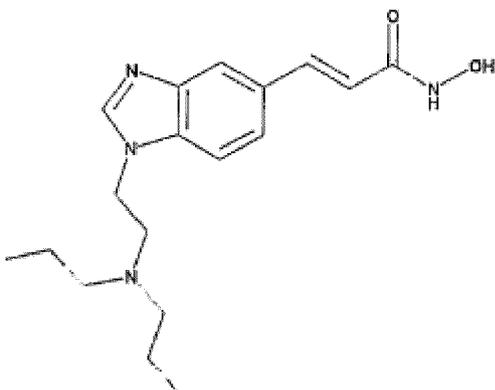
3-[1-[2-(Etil-hexil-amino)-etil]-2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida



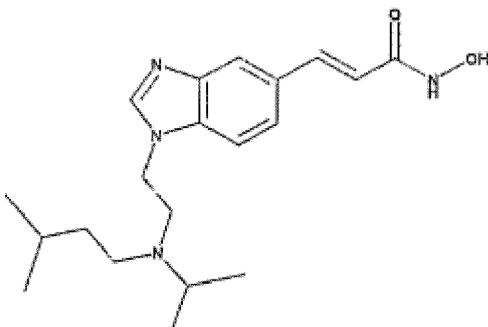
(E)-3-(1-(2-(dibutilamino)etil)-2-propil-1H-benzo [d]imidazol-5-il)-N-hidroxiacrilamida



3-[1-(2-Dipropilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

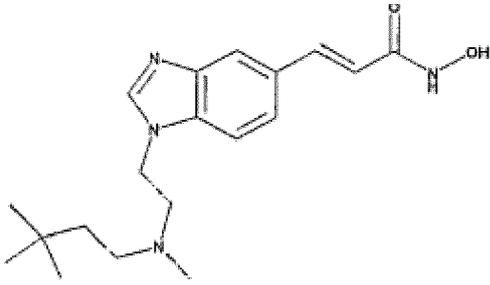


N-hidroxi-3-(1-(2-[isopropil-(3-metil-butil)-amino]-etil)-1H-bencimidazol-5-il)-acrilamida

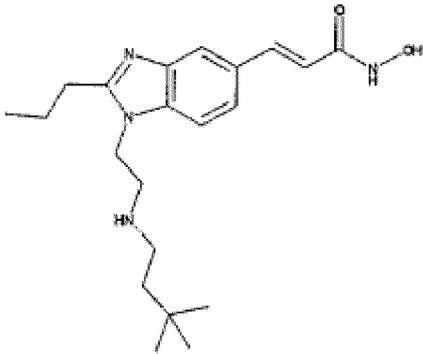


(continuación)

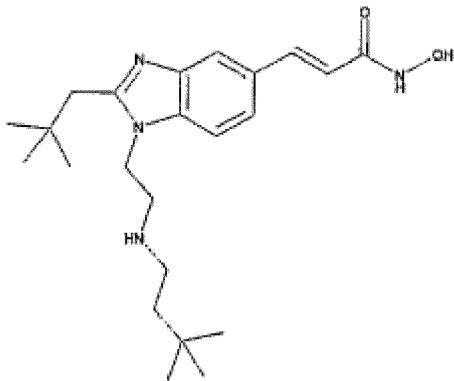
3-(1-[2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-amino]-etil]-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



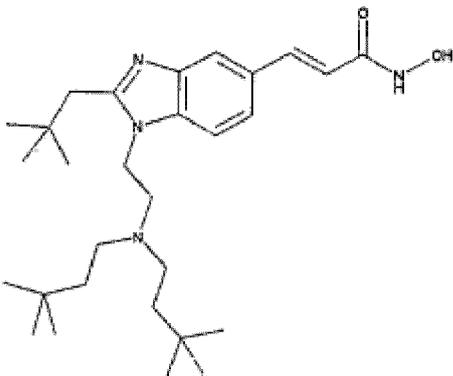
3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-propil-1H-bencimidazol-5-il}-N-hidroxi-acrilamida



3-[1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida

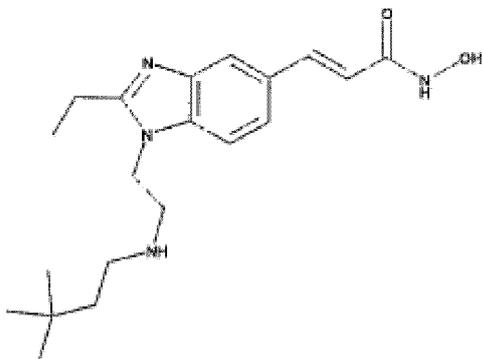


3-[1-[2-[Bis-(3,3-dimetil-butil)-amino]-etil]-2-(2,2-dimetil-propil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxiacrilamida

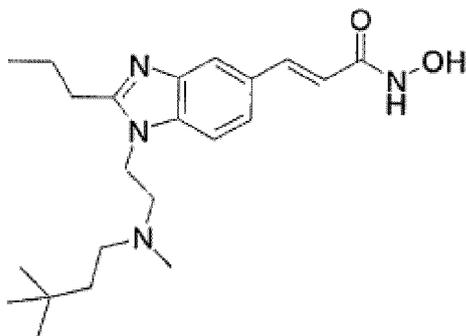


(continuación)

3-{1-[2-(3,3-Dimetil-butilamino)-etil]-2-etil-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



3-(1-{2-[(3,3-Dimetil-butil)-metil-aminoetil]-2-propil-1H-bencimidazol-5-il)-N-hidroxi-acrilamida



Los compuestos de fórmula (Id) y las realizaciones desveladas en el presente documento inhiben las histona desacetilasas. En ciertas realizaciones, el inhibidor de histona desacetilasa interactúa y/o reduce la actividad de más de una histona desacetilasa conocida en la célula, que puede ser de la misma clase de histona desacetilasa o de una clase diferente de histona desacetilasa. En algunas otras realizaciones, el inhibidor de histona desacetilasa interactúa y reduce la actividad de predominantemente una histona desacetilasa, por ejemplo HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 o HDAC-8 que pertenece a las enzimas HDAC de Clase I [De Ruijter A.J.M. *et al.*, *Biochem. J.*, 370, 737-749 (2003)]. En algunas realizaciones, Los compuestos de fórmula (Id) tienen importantes efectos antiproliferativos y favorecen diferenciación, parada del ciclo celular en la fase G1 o G2 e inducen apoptosis.

Agentes de hipometilación de ADN

Cualquier agente de hipometilación adecuado puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula (Id). Los agentes de hipometilación de ADN para uso en los métodos proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, 5-azacitidina (azacitidina), 5-azadesoxicitidina (decitabina), SGI-110, zebularina y procaína. En ciertas realizaciones específicas, el agente de hipometilación de ADN es 5-azacitidina (azacitidina).

Métodos

En el presente documento se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la desregulación de la histona desacetilasa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de (i) un agente de hipometilación de ADN, y (ii) un compuesto de fórmula (Id). En algunas realizaciones, El agente de hipometilación de ADN actúa de forma aditiva con un compuesto de fórmula (Id). En algunos casos, el agente de hipometilación de ADN actúa sinérgicamente con un compuesto de fórmula (Id). En algunos casos, un compuesto de fórmula (Id) es un compuesto de fórmula (Ie), o (If).

Algunos casos descritos son métodos de tratamiento de un trastorno causado por, asociado con o acompañado por interrupciones de proliferación celular y/o angiogénesis, incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id). En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (Id) es un compuesto de fórmula (Ie) o (If).

En el presente documento también se describen agentes para el tratamiento de un trastorno causado por, asociado con o acompañado por interrupciones de proliferación celular y/o angiogénesis. En algunas realizaciones, los agentes son un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id), (Ie) o (If).

Algunos casos descritos en el presente documento se refieren al uso de un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno causado por,

asociado con o acompañado por interrupciones de proliferación celular y/o angiogénesis. En un caso, El trastorno es un trastorno proliferativo. En una realización específica, El trastorno es un cáncer. En algunos casos, la terapia de combinación de un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id) muestra baja toxicidad. En algunas realizaciones, la terapia de combinación de un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id) muestra una potente actividad antiproliferativa.

Otros casos descritos en el presente documento proporcionan un método de tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección que puede tratarse mediante la inhibición de la histona desacetilasa, incluyendo la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id). En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (Id) es un compuesto de fórmula, (Ie) o (If).

En el presente documento también se describen agentes para su uso en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección que puede tratarse mediante la inhibición de la histona desacetilasa. En una realización, el agente es un agente anticáncer. En algunas realizaciones, los agentes son un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id). En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (Id) es un compuesto de fórmula, (Ie) o (If).

Algunos casos descritos en el presente documento proporcionan un método para inhibir la proliferación celular que incluye la administración de una cantidad eficaz de un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de acuerdo con la fórmula (Id).

En ciertos casos del presente documento se describe un método para tratar cáncer quimiorresistente que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id). En algunas realizaciones, el cáncer es refractario, no responde o es resistente a la quimioterapia. En algunas realizaciones, el cáncer es refractario, no responde o es resistente al trasplante de células madre haploide. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, SGI-110, lenalidomida, TXA-127, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, lenalidomida, TXA-127, o combinaciones de los mismos.

En un caso, el trastorno se selecciona del grupo que consiste, entre otros, en cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, leucemia, linfomas, cánceres de ovarios, neuroblastomas, melanoma). En otro caso, el trastorno es un trastorno proliferativo. En una realización, el trastorno proliferativo es cáncer. El cáncer puede incluir tumores sólidos o neoplasias hematológicas.

En algunos casos, los métodos descritos en el presente documento son útiles para tratar varios tipos de cáncer, que incluyen, pero no se limitan a, cánceres de hueso, incluyendo sarcoma de Ewing, osteosarcoma, condrosarcoma y similares, tumores cerebrales y del SNC, incluyendo neuroma acústico, neuroblastomas, glioma y otros tumores cerebrales, tumores de la médula espinal, cánceres de mama incluyendo adenocarcinoma ductal, carcinoma de mama ductal metastásico, cánceres colorrectales, adenocarcinomas colorrectales avanzados, cánceres de colon, cánceres endocrinos, incluyendo carcinoma adenocortical, cáncer de páncreas, cáncer de la hipófisis, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer de timo, neoplasia endocrina múltiple, cánceres gastrointestinales, incluyendo cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer de hígado, cáncer extrahepático del conducto biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cánceres genitourinarios, incluyendo cáncer testicular, cáncer de pene, cáncer de próstata, cánceres ginecológicos, incluyendo cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de vagina, cáncer de útero/endometrio, cáncer de vulva, cáncer trofoblástico gestacional, cáncer de las trompas de Falopio, sarcoma uterino, cánceres de cabeza y cuello, incluyendo cáncer de cavidad oral, cáncer de labios, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de laringe, cáncer de la hipofaringe, cáncer ortofaríngeo, cáncer nasal, cáncer paranasal, cáncer de la nasofaringe, leucemias, incluyendo leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células plasmáticas, eritroleucemia, mielomas, trastornos hematológicos, incluyendo síndromes mielodisplásicos, trastornos mieloproliferativos, anemia aplásica, anemia de Fanconi, Macroglobulinemia de Waldenstroms, cánceres de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, mesotelioma, linfomas, incluyendo enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma periférico de linfocitos T, Linfoma relacionado con SIDA, linfoma de linfocitos B, Linfoma de Burkitt, cánceres oculares, incluyendo retinoblastoma, melanoma intraocular, cánceres de piel incluyendo melanoma, cáncer de piel no melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de células de Merkel, sarcomas de tejidos blandos como sarcoma de tejidos blandos infantil, sarcoma de tejidos blandos en adultos, sarcoma de Kaposi, cánceres del sistema urinario, incluyendo cáncer de riñón, Tumor de Wilms, cáncer de vejiga, cáncer de uretra y cáncer de células transicionales.

En algunos casos, la enfermedad o trastorno asociado con la desregulación de la histona desacetilasa es cáncer. En algunos casos, el cáncer es una neoplasia hematológica. En algunas realizaciones, en donde la neoplasia maligna hematológica es leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia trombocítica, un síndrome mielodisplásico (MDS), un trastorno mieloproliferativo, anemia refractaria, un síndrome preleucemia, una leucemia linfoide, linfoma, linfoma no Hodgkin o una leucemia indiferenciada. En algunos casos específicos, el cáncer es síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloide aguda (AML). Los ejemplos no limitantes de linfoma no Hodgkin incluyen linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), y leucemia linfocítica crónica (CLL).

Otros cánceres ejemplares que pueden tratarse con los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, leucemias como eritroleucemia, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia aguda de linfocitos T y linfoma como linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de Burkitt), linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) y linfoma periférico de linfocitos T.

Ciertos cánceres ejemplares que pueden tratarse con los métodos descritos en el presente documento incluyen tumores sólidos y neoplasias hematológicas. En otro caso, los cánceres preferentes que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención son cáncer de colon, cáncer de próstata, hepatoma y cáncer de ovario.

Dosis

La cantidad de un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id) dependerá del sujeto tratado. En algunos casos donde el sujeto es humano, la dosis normalmente será determinada por el médico que prescribe la dosificación, que generalmente varía según la edad, sexo, dieta, peso, salud general y respuesta del paciente individual, gravedad de los síntomas del paciente, indicación o condición precisa que se está tratando, gravedad de la indicación o afección a tratar, tiempo de administración, vía de administración, disposición de la composición, tasa de excreción, y el criterio del médico que prescribe. En algunas realizaciones, la dosificación total para el día se divide y administra en porciones durante el día si se desea. En algunas realizaciones, las aplicaciones de combinación en donde la terapia de combinación descrita en el presente documento no es la única terapia, permiten la administración de cantidades menores de un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id).

En algunas realizaciones, la dosificación de un compuesto de fórmula (Id) varía de aproximadamente 0,01 a 300 mg por kilogramo de peso corporal al día. En otras realizaciones, la dosificación de un compuesto de fórmula (Id) varía de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, de 0,2 a 80 mg por kilogramo de peso corporal al día, y de 0,2 a 50 mg por kilogramo de peso corporal al día.

En realizaciones específicas, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Id) es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg, f de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 115 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, menos de 1000 mg, menos de 900 mg, menos de 800 mg, menos de 700 mg, menos de 600 mg, menos de 500 mg, menos de 400 mg, menos de 300 mg, menos de 275 mg, menos de 250 mg, menos de 225 mg, menos de 200 mg, menos de 175 mg, menos de 150 mg, menos de 125 mg, menos de 100 mg, menos de 90 mg, menos de 80 mg, menos de 70 mg, menos de 65 mg, menos de 60 mg, menos de 55 mg, menos de 50 mg, menos de 40 mg, menos de 30 mg, menos de 20 mg, menos de 10 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 130 mg,

aproximadamente 120 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 2 mg o aproximadamente 1 mg. En cierta realización específica, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Id) administrada de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el presente documento es aproximadamente 60 mg.

En casos específicos, una cantidad eficaz de agente de hipometilación de ADN es de aproximadamente 5 mg/m² a aproximadamente 1000 mg/m², de aproximadamente 5 mg/m² a aproximadamente 125 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 1000 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 800 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 700 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 600 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 500 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 175 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 125 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 115 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 80 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 60 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 20 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 500 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 400 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 350 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 250 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 225 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 175 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 125 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m², de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 80 mg/m², de aproximadamente 60 mg/m² a aproximadamente 80 mg/m², de aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 250 mg/m², de aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 200 mg/m², de aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², de aproximadamente 75 mg/m² a aproximadamente 125 mg/m², menos de 1000 mg/m², menos de 900 mg/m², menos de 800 mg/m², menos de 700 mg/m², menos de 600 mg/m², menos de 500 mg/m², menos de 400 mg/m², menos de 350 mg/m², menos de 300 mg/m², menos de 275 mg/m², menos de 250 mg/m², menos de 225 mg/m², menos de 200 mg/m², menos de 175 mg/m², menos de 150 mg/m², menos de 125 mg/m², menos de 115 mg/m², menos de 100 mg/m², menos de 90 mg/m², menos de 80 mg/m², menos de 70 mg/m², menos de 60 mg/m², menos de 50 mg/m², menos de 40 mg/m², menos de 30 mg/m², menos de 20 mg/m², menos de 10 mg/m², aproximadamente 1000 mg/m², aproximadamente 900 mg/m², aproximadamente 800 mg/m², aproximadamente 700 mg/m², aproximadamente 600 mg/m², aproximadamente 500 mg/m², aproximadamente 400 mg/m², aproximadamente 350 mg/m², aproximadamente 300 mg/m², aproximadamente 250 mg/m², aproximadamente 225 mg/m², aproximadamente 200 mg/m², aproximadamente 175 mg/m², aproximadamente 150 mg/m², aproximadamente 140 mg/m², aproximadamente 130 mg/m², aproximadamente 125 mg/m², aproximadamente 115 mg/m², aproximadamente 100 mg/m², aproximadamente 90 mg/m², aproximadamente 95 mg/m², aproximadamente 90 mg/m², aproximadamente 85 mg/m², aproximadamente 80 mg/m², aproximadamente 75 mg/m², aproximadamente 70 mg/m², aproximadamente 65 mg/m², aproximadamente 60 mg/m², aproximadamente 50 mg/m², aproximadamente 55 mg/m², aproximadamente 45 mg/m², aproximadamente 40 mg/m², aproximadamente 35 mg/m², aproximadamente 30 mg/m², aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 20 mg/m², aproximadamente 15 mg/m², aproximadamente 11 mg/m², aproximadamente 10 mg/m², aproximadamente 5 mg/m², o aproximadamente 2 mg/m². En ciertos casos específicos, una cantidad eficaz de un agente de hipometilación de ADN administrado de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el presente documento es aproximadamente 75 mg/m².

Administración

En algunos casos, un compuesto de fórmula (Id) y un agente de hipometilación de ADN se administran a un sujeto (por ejemplo, ser humano) mediante cualquier modo aceptable para administración enteral, como oral o rectal, o mediante administración parenteral, como las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. En algunos casos, la inyección es en bolo o por infusión constante o intermitente. En varios casos, la combinación de un compuesto de fórmula (Id) y un agente de hipometilación de ADN es selectivamente tóxica o más tóxica para las células que proliferan rápidamente, por ejemplo, tumores cancerosos, que a las células normales.

Los compuestos para uso en la presente invención pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos para uso en la invención, aunque eficaces por ellos mismos, normalmente se formulan y administran en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables ya que estas formas son generalmente más estables, cristalizan más fácilmente y tienen mayor solubilidad.

En algunos casos, un compuesto de fórmula (Id) y un agente de hipometilación de ADN se usan en forma de composiciones farmacéuticas que se formulan dependiendo del modo de administración deseado. En algunos casos, una composición farmacéutica incluye un compuesto de fórmula (Id) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otros casos, una composición farmacéutica incluye un agente de hipometilación de ADN y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinados casos, una composición farmacéutica incluye un compuesto de fórmula (Id), un agente de hipometilación de ADN, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertos casos específicos, el compuesto de fórmula (Id) es 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida. En ciertos casos específicos, el agente de hipometilación del ADN es 5-azacitidina. En ciertos casos específicos, el agente de hipometilación del ADN es 5-azadesoxicitidina.

Algunos casos proporcionados en el presente documento describen composiciones farmacéuticas para inyección parenteral que comprenden soluciones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Ejemplos no limitantes de vehículos, diluyentes acuosos y no acuosos adecuados, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, el propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. En algunas realizaciones, la fluidez adecuada se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

En algunos casos, en el presente documento se proporcionan composiciones que contienen adyuvantes como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. En algunos casos, diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol-sórbico y similares se incluyen para prevenir la acción de microorganismos. En algunos casos, la composición farmacéutica incluye agentes isotónicos como azúcares, cloruro de sodio y similares. En algunos casos, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se produce mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para una distribución más eficaz, los agentes activos se incorporan en sistemas de liberación lenta o de administración dirigida, como matrices de polímeros, liposomas, y microesferas.

En determinados casos, las formulaciones inyectables se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se disuelven o dispersan en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

En algunos casos, las composiciones sólidas comprenden cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras que usan excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En algunos casos, las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se preparan con revestimientos y coberturas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En algunos casos, las formas de dosificación sólidas contienen opcionalmente agentes opacificantes y liberan los principios activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

En algunos casos, los compuestos se incorporan en sistemas de liberación lenta o de administración dirigida, como matrices poliméricas, liposomas, y microesferas.

En algunos casos, los compuestos activos están en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, las formas de dosificación líquidas contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, el propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetil formamida, aceites (en particular, aceite de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

En algunos casos, las composiciones orales también incluyen adyuvantes como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

En algunos casos, cualquier compuesto de fórmula (Id) se administra por vía intravenosa, subcutáneamente u oralmente. En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (Id) se administra por vía oral. En ciertos casos específicos, 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida se administra por vía oral. En determinadas realizaciones específicas, 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida se administra por vía intravenosa.

En algunos casos, un agente de hipometilación de ADN se administra por vía intravenosa, subcutáneamente u oralmente. En determinados casos, un agente de hipometilación de ADN se administra por vía intravenosa. En otros casos, un agente de hipometilación de ADN se administra por vía subcutánea. En ciertos casos específicos, 5-azacitidina se administra por vía intravenosa. En otros casos específicos, 5-azacitidina se administra por vía subcutánea. En ciertos casos específicos, 5-azadesoxicitidina se administra por vía intravenosa. En otros casos específicos, 5-azadesoxicitidina se administra por vía subcutánea.

En el presente documento también se describe una terapia de combinación que comprende un compuesto de fórmula (Id) y un agente de hipometilación de ADN, en donde el compuesto de fórmula (Id) y el agente de hipometilación de ADN se administran en combinación entre sí. En algunos casos, el compuesto de fórmula (Id) y el agente de hipometilación de ADN se administran simultáneamente. En otros casos, el compuesto de fórmula (Id) y el agente de hipometilación de ADN se administran secuencialmente. En otros casos, el compuesto de fórmula (Id) y el agente de hipometilación de ADN se administran en la misma semana.

En algunos casos, el compuesto de fórmula (Id) se administra diariamente, en días alternos, cada dos días 3 veces a la semana, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, semanales, quincenalmente, 3 veces por semana, 4 veces por semana, 5 veces por semana, 6 veces por semana, una vez al mes, dos veces al mes, 3 veces al mes, una vez cada 2 meses, una vez cada 3 meses, una vez cada 4 meses, una vez cada 5 meses, o una vez cada 6 meses. En algunos casos, el agente de hipometilación de ADN se administra diariamente, en días alternos, cada dos días 3 veces a la semana, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, semanales, quincenalmente, 3 veces por semana, 4 veces por semana, 5 veces por semana, 6 veces por semana, una vez al mes, dos veces al mes, 3 veces al mes, una vez cada 2 meses, una vez cada 3 meses, una vez cada 4 meses, una vez cada 5 meses, o una vez cada 6 meses.

En algunos casos, el compuesto de fórmula (Id) o el agente de hipometilación de ADN se administra opcionalmente de forma continua; como alternativa, la dosis del fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto periodo de tiempo (es decir, un "descanso farmacológico"). La duración del descanso farmacológico varía opcionalmente entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días, o 365 días. La reducción de la dosis durante un descanso farmacológico incluye del 10 %-100 %, incluyendo, únicamente a modo de ejemplo, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, un 45 %, 50 %, 55%, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 100 %.

En el presente documento también se describe una terapia de combinación que se usa o administra en combinación con uno o más fármacos adicionales que son fármacos quimioterapéuticos o fármacos y/o procedimientos inhibidores de HDAC (por ejemplo, cirugía, radioterapia) para tratamiento del trastorno/enfermedades mencionados. En algunas realizaciones, el fármaco(s) adicional se administran en la misma formulación o en formulaciones separadas. En algunas realizaciones, si se administra en formulaciones separadas, la terapia de combinación se administra de forma secuencial o simultánea (como una preparación combinada) con el fármaco(s) adicional.

Kits

En el presente documento se describe un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con un compuesto de fórmula (Id) y uno o más recipientes llenos con un agente de hipometilación de ADN. En algunos casos, El kit comprende un recipiente lleno de un compuesto de fórmula (Id) y un agente de hipometilación de ADN. En algunos casos, el kit comprende un recipiente que tiene una dosificación unitaria del agente(s). En determinados casos, los kits incluyen una o más composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (Id) y un agente de hipometilación de ADN (incluyendo composiciones liofilizadas), que pueden diluirse más antes de su uso o pueden

proporcionarse a la concentración de uso, donde los viales pueden incluir una o más dosificaciones. Convenientemente, en los kits, se pueden proporcionar dosificaciones únicas en viales estériles para que el médico pueda emplear los viales directamente, donde los viales tendrán la cantidad y la concentración de agente(s) deseados. Asociado a dicho recipiente(s) puede haber varios materiales escritos, como instrucciones de uso, o un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de agentes farmacéuticos o productos biológicos, aviso que refleja la aprobación por la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana.

En algunos casos, el kit comprende un envase lleno de 3-[2-butil-1-(2-dietilaminoetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y 5-azacitidina. En otros casos, el kit comprende un recipiente lleno de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y 5-azadesoxicitidina. En algunos casos, el kit comprende uno o más recipientes llenos de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y uno o más recipientes llenos de 5-azacitidina. En otros casos, el kit comprende uno o más recipientes llenos de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y uno o más recipientes llenos de 5-azadesoxicitidina.

Ejemplos

Ejemplo 1. Tratamiento de neoplasias malignas hematológicas

Ensayo clínico en seres humanos sobre la seguridad y eficacia de la terapia de combinación para neoplasias malignas hematológicas

Diseño del estudio: Este estudio piloto de fase II se realizó como un estudio de extensión en el contexto de un ensayo de fase I de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida en neoplasias malignas hematológicas para determinar la eficacia y seguridad de la combinación de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (60 mg por vía oral cada día 3 veces por semana durante 3 semanas consecutivas) y 5-azacitidina (75 mg/m² IV diariamente x 5 cada 3 a 6 semanas) administrado en ciclos de 4 semanas a pacientes con MDS intermedio-2 o de alto riesgo.

Nueve pacientes (6 mujeres) se reclutaron entre mayo de 2011 y septiembre de 2011. La edad media de los pacientes era 64 años (rango, 22-73), WBC 2,4x10⁹/dl (0,7-9,3), Hg 10 g/dl (8,2-11), plaquetas 31x10⁹/dl (14-269), y blastos de médula ósea 7 % (0 %-18 %). Siete (78 %) pacientes tenían síndrome mielodisplásico (MDS) relacionado con la terapia con antecedentes de exposición previa a quimioterapia/radioterapia (3 de cáncer de mama, 2 de linfoma no Hodgkin, 1 cáncer de mama y ovario y 1 melanoma). Tres pacientes habían fracasado con la terapia previa: decitabina y trasplante haploidéntico de células madre (SCT; n = 1), lenalidomida (n = 1), y decitabina y TXA-127 (n = 1). Todos los pacientes portaban anomalías citogenéticas: complejo (n = 4, 3 incluyendo -7 y 1 con -5), -7 (n = 3, uno de ellos con +8), t (6;9) (n = 1) y t(14; 16) y del(20) (n = 1). Dos pacientes con -7 también portaban mutaciones genéticas: 1 en CEBPa y 1 IDH2^{R140Q}. Los pacientes recibieron una media de 4 ciclos.

Resultados: Los 9 pacientes fueron evaluables. La tasa de respuesta global (ORR; definida como tasa de respuesta completa (CR) + CR con recuperación incompleta de plaquetas (Cri) + tasa de respuesta parcial (PR) es 8/9 (89 %) y la tasa CR + CRi es 7/9 (78 %). Cinco (56 %) pacientes lograron una respuesta citogenética completa, incluyendo el paciente portador de IDH2R140Q, en quien tal mutación se volvió indetectable. La mortalidad a las ocho semanas fue del 0 %. Solo 1 (11 %) paciente falleció, sin relación con el fármaco del estudio (después de SCT alogénico). La media de duración de la respuesta fue 45 días (0-229). Las razones para la interrupción fueron: transición a SCT alogénico (n = 5), sin disponibilidad de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida por el patrocinador (n = 2), sin respuesta (n = 1) y progresión a AML (n = 1). La combinación fue bien tolerada. Todas las toxicidades fueron de grado 1 o 2. Las toxicidades más frecuentes fueron fatiga y náuseas (56 % cada una).

La combinación de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y 5-azacitidina fue muy bien tolerada en pacientes con MDS. El ORR preliminar del 89 % es muy alentador, considerando que la mayoría de los pacientes en este estudio tenían citogenética de alto riesgo y/o tenían MDS relacionado con el tratamiento, ambos subconjuntos de MDS con muy mal pronóstico.

Ejemplo 2. Tratamiento combinado para leucemia mieloide aguda

Ensayo clínico en seres humanos sobre la seguridad y eficacia de 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y 5-azacitidina para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML)

Diseño del estudio: Este estudio será un estudio de Fase II en pacientes con leucemia mieloide aguda. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer en las 2 semanas de comenzar el ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyético y terapia biológica como anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas con el tratamiento previo. Todos los sujetos son evaluados por seguridad y todas las extracciones de sangre para el análisis farmacocinético se recolectan según lo programado. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

Fase II: Los pacientes reciben 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (por vía oral cada dos días 3 veces por semana durante 4 semanas consecutivas) y 5-azacitidina (por vía intravenosa diariamente x 5 cada 4 semanas). El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Después de completar 2 cursos de terapia de estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 cursos adicionales. Los pacientes que mantienen una enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 cursos de terapia de estudio pueden recibir 6 cursos adicionales al momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

Muestreo de sangre Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración del compuesto 31. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para determinación de concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente los siguientes tiempos después de la dosificación: días 1, 8, 15 y 22. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se envían en hielo seco.

Farmacocinética: Los pacientes se someten a una recolección de muestras de plasma/suero para una evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y en los días 1, 8, 15 y 22. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante métodos independientes del modelo en un sistema informático Digital Equipment Corporation VAX 8600 utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$); tiempo hasta concentración sérica máxima ($t_{m\acute{a}x}$); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo de sangre (AUC_{0-72}) calculada con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la tasa de eliminación constante. La constante de tasa de eliminación se calcula mediante regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal de la representación de tiempo-concentración lineal-logarítmica. La media, desviación estándar (DT) y coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos se calculan para cada tratamiento. Se calcula la relación de los medios paramétricos (formulación preservada/formulación no preservada).

Respuesta del paciente a la terapia combinada: La respuesta del paciente se evalúa mediante imágenes con rayos X, exploraciones por TC, resonancia magnética y las imágenes se realizan antes de comenzar el estudio y al final del primer ciclo, con imágenes adicionales realizadas cada cuatro semanas o al final de los ciclos posteriores. Las modalidades de imágenes se eligen según el tipo de cáncer y la viabilidad/disponibilidad, y se utiliza la misma modalidad de imágenes para tipos de cáncer similares, así como a lo largo del curso de estudio de cada paciente. Las tasas de respuesta se determinan utilizando los criterios RECIST. (Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2 Feb 2000; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). Los pacientes también se someten a una biopsia de cáncer/tumor para evaluar los cambios en el fenotipo de células cancerosas progenitoras y el crecimiento clonogénico por citometría de flujo, transferencia de Western e IHC, y para cambios en citogenética por FISH. Después de completar el tratamiento del estudio, los pacientes son seguidos periódicamente durante 4 semanas.

Aunque las realizaciones preferidas de la presente invención se han mostrado y descrito en el presente documento, será obvio para los expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones aparecerán ahora para los expertos en la materia sin apartarse de la invención. Debería entenderse que se pueden emplear varias alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento para llevar a la práctica la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos de ese modo.

Ejemplo 3. Tratamiento combinado para leucemia mieloide aguda

Ensayo clínico en seres humanos sobre la seguridad y eficacia de 3-[2-butil-1-(2-dietilaminoetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y 5-azadesoxicitidina para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML)

Diseño del estudio: Este estudio será un estudio de Fase II en pacientes con leucemia mieloide aguda. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer en las 2 semanas de comenzar el ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyético y terapia biológica como anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas con el tratamiento previo. Todos los sujetos son evaluados por seguridad y todas las extracciones de sangre para el análisis farmacocinético se recolectan según lo programado. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

Fase II: Los pacientes reciben 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (por vía oral cada dos días 3 veces a la semana durante 4 semanas consecutivas) y 5-azadesoxicitidina (por vía intravenosa diariamente x 5 cada 4 semanas). El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Después de completar 2 cursos de terapia de estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 cursos adicionales. Los pacientes que mantienen una enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 cursos de terapia de estudio

pueden recibir 6 cursos adicionales al momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

5 Muestreo de sangre Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración del compuesto 31. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para determinación de concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente los siguientes tiempos después de la dosificación: días 1, 8, 15 y 22. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se envían en hielo seco.

10 Farmacocinética: Los pacientes se someten a una recolección de muestras de plasma/suero para una evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y en los días 1, 8, 15 y 22. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante métodos independientes del modelo en un sistema informático Digital Equipment Corporation VAX 8600 utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$); tiempo hasta concentración sérica máxima ($t_{m\acute{a}x}$); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo de sangre (AUC_{0-72}) calculado con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la tasa de eliminación constante. La constante de tasa de eliminación se calcula mediante regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal de la representación de tiempo-concentración lineal-logarítmica. La media, desviación estándar (DT) y coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos se calculan para cada tratamiento. Se calcula la relación de los medios paramétricos (formulación preservada/formulación no preservada).

25 Respuesta del paciente a la terapia combinada: La respuesta del paciente se evalúa mediante imágenes con rayos X, exploraciones por TC, resonancia magnética y las imágenes se realizan antes de comenzar el estudio y al final del primer ciclo, con imágenes adicionales realizadas cada cuatro semanas o al final de los ciclos posteriores. Las modalidades de imágenes se eligen según el tipo de cáncer y la viabilidad/disponibilidad, y se utiliza la misma modalidad de imágenes para tipos de cáncer similares, así como a lo largo del curso de estudio de cada paciente. Las tasas de respuesta se determinan utilizando los criterios RECIST. (Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2 Feb 2000; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). Los pacientes también se someten a una biopsia de cáncer/tumor para evaluar los cambios en el fenotipo de células cancerosas progenitoras y el crecimiento clonogénico por citometría de flujo, transferencia de Western e IHC, y para cambios en citogenética por FISH. Después de completar el tratamiento del estudio, los pacientes son seguidos periódicamente durante 4 semanas.

35 Aunque las realizaciones preferidas de la presente invención se han mostrado y descrito en el presente documento, será obvio para los expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones aparecerán ahora para los expertos en la materia sin apartarse de la invención. Debería entenderse que se pueden emplear varias alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento para llevar a la práctica la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos de ese modo.

40 **Ejemplo 4. Tratamiento combinado para síndrome mielodisplásico (MDS)**

45 Ensayo clínico en seres humanos sobre la seguridad y eficacia de 3-[2-butil-1-(2-dietilaminoetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida y 5-azadesoxicitidina para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (MDS)

50 Diseño del estudio: Este estudio será un estudio de fase II en pacientes con síndrome mielodisplásico. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer en las 2 semanas de comenzar el ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyético y terapia biológica como anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas con el tratamiento previo. Todos los sujetos son evaluados por seguridad y todas las extracciones de sangre para el análisis farmacocinético se recolectan según lo programado. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

55 Fase II: Los pacientes reciben 3-[2-butil-1-(2-dietilamino-etil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-hidroxi-acrilamida (por vía oral cada dos días 3 veces a la semana durante 4 semanas consecutivas) y 5-azadesoxicitidina (por vía intravenosa diariamente x 5 cada 4 semanas). El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Después de completar 2 cursos de terapia de estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 cursos adicionales. Los pacientes que mantienen una enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 cursos de terapia de estudio pueden recibir 6 cursos adicionales al momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

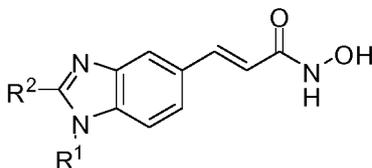
65 Muestreo de sangre Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración del compuesto 31. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para determinación de concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente los siguientes tiempos después de la dosificación: días 1, 8, 15 y 22. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se

almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se envían en hielo seco.

- 5 Farmacocinética: Los pacientes se someten a una recolección de muestras de plasma/suero para una evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y en los días 1, 8, 15 y 22. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante métodos independientes del modelo en un sistema informático Digital Equipment Corporation VAX 8600 utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$); tiempo hasta concentración sérica máxima ($t_{m\acute{a}x}$); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo de sangre (AUC_{0-72}) calculado con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la tasa de eliminación constante. La constante de tasa de eliminación se calcula mediante regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal de la representación de tiempo-concentración lineal-logarítmica. La media, desviación estándar (DT) y coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos se calculan para cada tratamiento. Se calcula la relación de los medios paramétricos (formulación preservada/formulación no preservada).
- 10
- 15 Respuesta del paciente a la terapia combinada: La respuesta del paciente se evalúa mediante imágenes con rayos X, exploraciones por TC, resonancia magnética y las imágenes se realizan antes de comenzar el estudio y al final del primer ciclo, con imágenes adicionales realizadas cada cuatro semanas o al final de los ciclos posteriores. Las modalidades de imágenes se eligen según el tipo de cáncer y la viabilidad/disponibilidad, y se utiliza la misma modalidad de imágenes para tipos de cáncer similares, así como a lo largo del curso de estudio de cada paciente. Las tasas de respuesta se determinan utilizando los criterios RECIST. (Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2 Feb 2000; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). Los pacientes también se someten a una biopsia de cáncer/tumor para evaluar los cambios en el fenotipo de células cancerosas progenitoras y el crecimiento clonogénico por citometría de flujo, transferencia de Western e IHC, y para cambios en citogenética por FISH. Después de completar el tratamiento del estudio, los pacientes son seguidos periódicamente durante 4 semanas.
- 20
- 25 Aunque las realizaciones preferidas de la presente invención se han mostrado y descrito en el presente documento, será obvio para los expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones estén cubiertos de ese modo.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un agente de hipometilación de ADN y un compuesto de fórmula (Id):

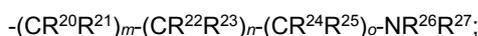


5

Fórmula (Id)

en donde

10 R¹ es un grupo que tiene la fórmula:



15 R² es alquilo, fluoroalquilo, ciano, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, o heteroalquilo opcionalmente sustituido con =O; cada R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, y R²⁵ es independientemente H o metilo; cada R²⁶ y R²⁷ es independientemente H, hidroxilalquilo, o alquilo; y m, n, y o son independientemente enteros de 0, 1, 2, 3 o 4;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable; para uso en el tratamiento de cáncer quimiorresistente seleccionado entre síndrome mielodisplásico (MDS) o leucemia mieloide aguda (AML).

2. Un agente de hipometilación de ADN y compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde R²⁶ y R²⁷ son independientemente H o alquilo.

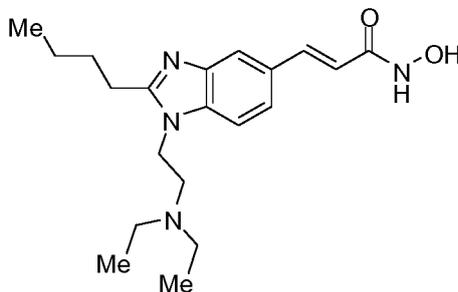
25 3. El agente de hipometilación de ADN y un compuesto para uso según la reivindicación 2, en donde R²⁶ y R²⁷ son independientemente H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, isobutilo, hexilo y heptilo.

30 4. El agente de hipometilación de ADN y el compuesto para uso de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R¹ es CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂.

5. El agente de hipometilación de ADN y compuesto para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde R² es butilo.

35 6. Un agente de hipometilación de ADN y compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, en donde el cáncer es resistente a azacitidina, decitabina, lenalidomida, TXA-127, o combinaciones de los mismos.

7. Un agente de hipometilación de ADN y compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto de fórmula (Id) tiene la estructura:



40

8. El agente de hipometilación de ADN y compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el agente de hipometilación de ADN es 5-azacitidina (azacitidina).

45 9. El agente de hipometilación de ADN y compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente de hipometilación de ADN es 5-azacitidina (azacitidina), 5-azadesoxicitidina (decitabina), SGI-110, zebularina o procaína.