

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 835 549**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2014** **PCT/US2014/068423**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15084992**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2014** **E 14821005 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2020** **EP 3076976**

54 Título: **Métodos de tratamiento de cánceres**

30 Prioridad:

04.12.2013 US 201361911978 P

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

22.06.2021

73 Titular/es:

KRONOS BIO, INC. (100.0%)
1300 So. El Camino Real, Suite 300
San Mateo, CA 94402, US

72 Inventor/es:

DI PAOLO, JULIE;
HAWKINS, MICHAEL, J.;
HU, JING;
JIN, FENG;
MELCHOR-KHAN, FLORDELIZA y
REDDY, ANITA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 835 549 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento de cánceres

Campo

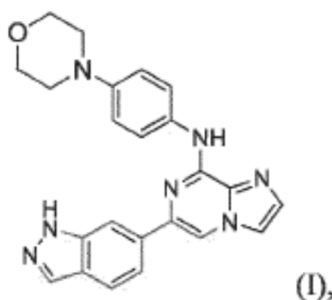
5 La presente divulgación se refiere en general al campo de la terapéutica y la química médica, y más específicamente al uso de ciertos inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (Syk) en el tratamiento del cáncer que incluyen, por ejemplo, leucemia y linfoma.

Antecedentes

10 Se están investigando un número de compuestos de imidazopirazina para inhibir la actividad de la tirosina quinasa del bazo (Syk). Syk es una tirosina quinasa no receptora que desempeña funciones críticas en la señalización mediada por inmunorreceptores e integrinas en una variedad de tipos de células, incluidas las células B, macrófagos, monocitos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células dendríticas, células T, células asesinas naturales, plaquetas y osteoclastos.

15 Se ha informado que Syk juega un papel importante en la señalización a través del receptor de células B, conocido por ser una señal de supervivencia importante en las células B. Como tal, la inhibición de la actividad de Syk puede ser útil para tratar ciertos tipos de neoplasias hematológicas. Los ejemplos de tales neoplasias hematológicas incluyen cáncer, tal como linfoma de células B y leucemia. Adicionalmente, se cree que la inhibición de la actividad Syk es útil para el tratamiento de otras enfermedades y afecciones, incluidas las enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide), trastornos alérgicos y enfermedades autoinmunes.

Uno de tales compuestos que se ha encontrado que inhibe la actividad Syk está representado por la fórmula I:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Este compuesto, también conocido como entospletinib, y su síntesis se han descrito en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 8,450,321 y 8,455,493. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 8,450,321, Ejemplos 1 y 2.

25 Se sabe que determinadas aberraciones genómicas están asociadas con la resistencia al tratamiento de linfomas y leucemias de células B, tales como en el caso de una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q, o cualquier combinación de los mismos, en pacientes que experimentan leucemia linfocítica crónica (CLL). Los artículos que discuten el tema incluyen *17p Deletion is associated with resistance of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells to in vitro fludarabine-induced apoptosis*, Turgut et al., *Leukemia & Lymphoma*, 2007, Vol. 48, No. 2 :Pages 311-320; *Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia*, Rossi et al., *Blood*, 2012, 119, pp. 521-529; *TP53 Mutation and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia*, Zenz et al., *J. Clin. Oncol.*, Vol. 28, No. 29, Oct.10, 2010, pp. 4473-4479; *SF3B1 and Other Novel Cancer Genes in Chronic Lymphocytic Leukemia*, Wang et al., *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, pp. 2497-2506; and *Mutation Status of the Residual ATM Allele Is an Important Determinant of the Cellular Response to Chemotherapy and Survival in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Containing an 11q Deletion*, Austen et al., *J. Clin. Oncol.*, Vol. 25, No. 34, December 1, 2007, pp. 5448-5457.

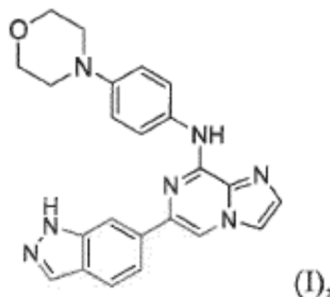
40 El inhibidor de Syk, fostamatinib, se propuso como una terapia para las neoplasias malignas de células B sobre la base de dirigirse a la quinasa Syk (Sharman et al., *J. Clin. Oncol.* 2007;25 (suppl 18S)). Se informó que la tasa de respuesta al fostamatinib fue del 54.5 % basándose en seis sujetos que experimentaron una reducción parcial de los ganglios linfáticos de al menos el 50 %. Desafortunadamente, el tratamiento con fostamatinib se asoció con una supervivencia libre de progresión (PFS) general relativamente breve de 18 semanas entre los participantes tratados en la porción de la fase 2 del estudio, y la PFS fue de 6.4 meses para 11 sujetos con CLL/SLL (Friedberg et al., *Blood*, 2010;115(13):2578-2585). No se ha informado de un desarrollo clínico adicional de fostamatinib, y los eventos adversos (AE) limitantes de la dosis que posiblemente resulten de la actividad fuera del objetivo del agente resaltan la necesidad de más agentes selectivos para Syk.

Lo que se desea son métodos de tratamiento de enfermedades que responden a la inhibición de Syk en sujetos que necesitan dicho tratamiento, incluso en sujetos que se pueden considerar en riesgo de padecer la enfermedad, son refractarios a los tratamientos estándar y/o tienen una recaída después de tratamientos estándar, incluidos aquellos sujetos con aberraciones genómicas que pueden estar asociadas con resistencia a los tratamientos.

5 Sumario

La presente invención proporciona los siguientes elementos:

(1) Un compuesto de fórmula I:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el sujeto es un ser humano que tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas.

15 (2) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en el punto (1), en el que:

el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es la única terapia contra el cáncer administrada al sujeto; y

el sujeto es un ser humano que es (i) refractario a al menos un tratamiento contra el cáncer, o (ii) tiene una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o una combinación de los mismos.

20 (3) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en el punto (1), en el que:

el sujeto es un ser humano que no se está sometiendo a ningún otro tratamiento contra el cáncer; y

el sujeto es (i) refractario a al menos un tratamiento contra el cáncer, o (ii) tiene una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o una combinación de los mismos.

25 (4) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que el sujeto tiene una delección 17p, una mutación TP53 o una combinación de los mismos; y/o en el que el sujeto tiene una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas.

30 (5) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en el que el sujeto no se somete a ningún otro tratamiento contra el cáncer usando uno o más inhibidores de PI3K.

(6) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que el sujeto es refractario a al menos un tratamiento contra el cáncer; o en el que el sujeto tiene una recaída después del tratamiento con al menos un tratamiento contra el cáncer.

35 (7) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en uno cualquiera de los puntos (1) a (6), en el que aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto de fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto dos veces al día; o en el que se administran al sujeto aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dos veces al día.

40 (8) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en uno cualquiera de los puntos (1) a (7), en el que:

el sujeto tiene una delección 17p, una mutación TP53 o una combinación de las mismas; y

aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran al sujeto dos veces al día.

5 (9) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en uno cualquiera de los puntos (1) a (8), en el que el cáncer es una neoplasia maligna hematológica, leucemia o linfoma.

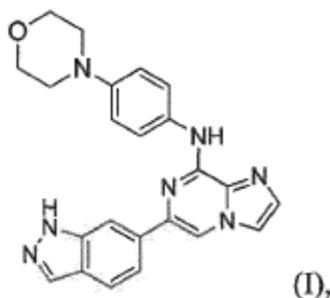
(10) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en el punto (9), en el que el cáncer es una leucemia y la leucemia es leucemia linfocítica crónica (CLL).

(11) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en el punto (9), en el que el cáncer es un linfoma y el linfoma es un linfoma no Hodgkin (NHL).

10 (12) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en el punto (11), en el que el NHL se selecciona del grupo de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) y linfoma de zona marginal (MZL).

15 (13) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en uno cualquiera de los puntos (1) a (12), en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) y linfoma de zona marginal (MZL).

20 (14) Una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en el que el sujeto es un ser humano que tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de los mismos, la composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(15) El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en uno cualquiera de los puntos (1) a (13), o la composición farmacéutica para su uso en un método como se define en el punto (14), en el que la sal aceptable del compuesto de fórmula I se selecciona del grupo de las sales de hidrocloreto, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato, malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, mesilato, p-toluensulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato.

30

En este documento también se describen los métodos de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que: el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es la única terapia contra el cáncer administrada al sujeto; y el sujeto es un ser humano que es (i) refractario a al menos un tratamiento contra el cáncer, o (ii) tiene una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o una combinación de los mismos.

35

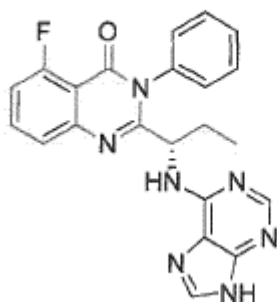
En este documento también se describen métodos de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que: el sujeto es un ser humano que no se somete a ningún otro tratamiento contra el cáncer; y el sujeto es (i) refractario a al menos un tratamiento contra el cáncer, o (ii) tiene una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o una combinación de los mismos.

40

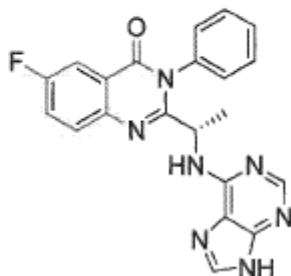
En algunas realizaciones, el sujeto no se somete a ningún otro tratamiento contra el cáncer usando uno o más inhibidores de PI3K. Tales inhibidores de PI3K pueden incluir, en determinadas realizaciones, los compuestos A (idelalisib), B (acalisib) y C, cuyas estructuras se proporcionan a continuación.

45

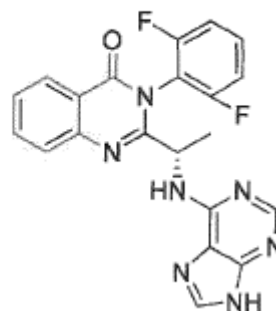
Compuesto A



Compuesto B



Compuesto C



En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos un tratamiento contra el cáncer. En otras realizaciones, el sujeto tiene una recaída después del tratamiento con al menos un tratamiento contra el cáncer.

En algunas realizaciones, se administran al sujeto aproximadamente 500 mg a 1000 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dos veces al día. En una realización, se administran al sujeto de aproximadamente 600 mg a 1,000 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dos veces al día. En otra realización, se administran al sujeto desde aproximadamente 700 mg a 900 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dos veces al día. En otra realización más, se administran al sujeto aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dos veces al día.

En una variación, el sujeto es un ser humano que tiene una delección 17p, una mutación TP53 o una combinación de las mismas; y se administran al sujeto aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dos veces al día.

En algunas realizaciones, el cáncer es una neoplasia maligna hematológica. En determinadas realizaciones, el cáncer es una leucemia. En una realización, la leucemia es leucemia linfocítica crónica (CLL). En determinadas realizaciones, el cáncer es un linfoma. En una realización, el linfoma es un linfoma no Hodgkin (NHL). En una variación, el NHL es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) y/o linfoma de zona marginal (MZL). De este modo, se entiende que en un aspecto el sujeto es un ser humano que tiene una neoplasia maligna hematológica, tal como leucemia o linfoma.

En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) y linfoma de zona marginal (MZL).

Descripción de las figuras

La figura 1 es un gráfico que representa los niveles plasmáticos máximos del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en estado estacionario en sujetos humanos sanos.

La figura 2 es un diagrama de flujo del procedimiento que representa el ensayo del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en sujetos humanos que padecen determinadas neoplasias hematológicas.

La figura 3 es un gráfico que muestra el tiempo de estudio del sujeto.

La figura 4 es un gráfico que representa la respuesta ganglionar evaluada por el investigador del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en sujetos humanos con CLL (Fecha de eficacia establecida, n = 29).

La figura 5 es un gráfico que representa la respuesta ganglionar evaluada por el investigador del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en sujetos humanos con NHL (fecha de eficacia establecida, n = 24).

La figura 6 es un gráfico que representa la relación entre el recuento absoluto de linfocitos (ALC) y la carga tumoral a lo largo del tiempo en sujetos humanos con CLL.

La figura 7 es un gráfico que muestra las elevaciones de ALT reversibles de grado 3 y 4 que ocurrieron en 9 de 78 sujetos humanos (12 %).

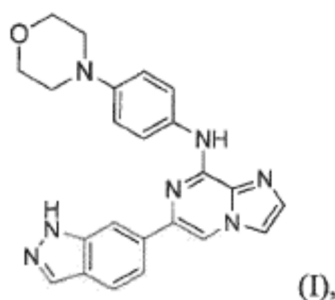
La figura 8 proporciona un conjunto de gráficos que representan la modulación de la ruta después de la administración del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en sujetos humanos con CLL (n = 35).

- 5 La figura 9 proporciona un conjunto de gráficos que representan la inhibición de quimiocinas/citocinas mediadas por BCR después de la administración con el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en sujetos humanos con CLL (n = 20).

Descripción detallada

- 10 La siguiente descripción expone composiciones y métodos de ejemplo. Sin embargo, se debe reconocer que tal descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente divulgación, sino que se proporciona como una descripción de realizaciones de ejemplo.

En este documento se proporciona un compuesto de fórmula I:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el sujeto es un ser humano que tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas.

- 20 El compuesto de fórmula I también se puede denominar por su nombre de compuesto: 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina. El nombre del compuesto proporcionado se nombra usando ChemBioDraw Ultra 12.0, y un experto en la técnica entenderá que la estructura del compuesto se puede nombrar o identificar usando otros sistemas y símbolos de nomenclatura comúnmente reconocidos, incluidos CAS e IUPAC. Un método para sintetizar el compuesto de fórmula I se ha descrito previamente, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 8,450,321.

- 25 Cualquier fórmula o estructura dada en este documento, incluido el compuesto de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos o sales de los mismos. Los compuestos marcados isotópicamente o sus sales tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitado a ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente o sales de los mismos de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente o sales de los mismos pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) que incluyen ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco o en el tratamiento radiactivo de sujetos (por ejemplo, seres humanos).

- La divulgación también incluye el compuesto de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables, en el que desde 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos pueden exhibir una mayor resistencia al metabolismo y, de este modo, son útiles para aumentar la semivida del compuesto de fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

- 45 Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética de fármacos) mejoradas, relacionadas con la distribución, metabolismo y excreción

(ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, se puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida aumentada *in vivo*, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta divulgación y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. De acuerdo con lo anterior, en los compuestos o sales de los mismos de esta divulgación, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.

Sales farmacéuticamente aceptables

En este documento se describe que se administra al sujeto (por ejemplo, un ser humano) una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I.

Como se usa en este documento, por "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, por ejemplo, el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Los vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, portadores, adyuvantes y/u otros excipientes) han cumplido preferiblemente con los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación y/o están incluidos en the Inactive Ingredient Guide preparada por the U.S. Food and Drug administration.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Ejemplos de sales pueden incluir hidrocloreto, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato, malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, mesilato, p-toluensulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato (tal como acetato, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es 0-4). Además, si los compuestos descritos en este documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico apropiado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que se pueden usar para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones de los métodos descritos en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, está presente en una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir portadores, adyuvantes y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y otros ingredientes se pueden considerar farmacéuticamente aceptables en la medida en que sean compatibles con otros ingredientes de la formulación y no sean perjudiciales para el receptor de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden fabricar usando cualquier método convencional, por ejemplo, procedimientos de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento, hilado en fusión, secado por pulverización o liofilización. Un experto en la materia puede determinar una formulación farmacéutica óptima dependiendo de la vía de administración y la dosificación deseada. Tales formulaciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de eliminación *in vivo* del agente administrado. Dependiendo de la afección que se esté tratando, estas composiciones farmacéuticas se pueden formular y administrar sistémica o localmente.

El término "portador" se refiere a diluyentes, desintegrantes, inhibidores de precipitación, surfactantes, deslizantes, aglutinantes, lubricantes y otros excipientes y vehículos con los que se administra el compuesto. Los portadores se describen generalmente en este documento y también en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin. Los ejemplos de portadores incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de aluminio, estearato de aluminio, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, crospovidona, isoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, hidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxiestearato de hidroxioctacosanilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, manitol,

celulosa microcristalina, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 407, povidona, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, silicona, adhesivo de silicona 4102, y emulsión de silicona. Sin embargo, se debe entender que los portadores seleccionados para las composiciones farmacéuticas, y las cantidades de tales portadores en la composición, pueden variar dependiendo del método de formulación (por ejemplo, formulación de granulación seca, formulación de dispersión sólida).

El término "diluyente" generalmente se refiere a una sustancia que se usa para diluir el compuesto de interés antes de la administración. Los diluyentes también pueden servir para estabilizar compuestos. Los ejemplos de diluyentes pueden incluir almidón, sacáridos, disacáridos, sacarosa, lactosa, polisacáridos, celulosa, éteres de celulosa, hidroxipropilcelulosa, alcoholes de azúcar, xilitol, sorbitol, maltitol, celulosa microcristalina, carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, fosfato dicálcico, celulosa, azúcares comprimibles, fosfato cálcico dibásico dihidrato, manitol, celulosa microcristalina, y fosfato cálcico tribásico.

El término "desintegrante" generalmente se refiere a una sustancia que, al agregarse a una preparación sólida, facilita su fragmentación o desintegración después de la administración y permite la liberación de un ingrediente activo de la manera más eficiente posible para permitir su rápida disolución. Los ejemplos de desintegrantes pueden incluir almidón de maíz, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, celulosa microcristalina, almidón de maíz modificado, carboximetil almidón de sodio, povidona, almidón pregelatinizado y ácido algínico.

El término "inhibidores de la precipitación" generalmente se refiere a una sustancia que previene o inhibe la precipitación del agente activo de una solución sobresaturada. Un ejemplo de un inhibidor de la precipitación incluye hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

El término "surfactantes" generalmente se refiere a una sustancia que reduce la tensión superficial entre un líquido y un sólido que podría mejorar la humectación del agente activo o mejorar la solubilidad del agente activo. Los ejemplos de surfactantes incluyen poloxámero y lauril sulfato de sodio.

El término "deslizante" generalmente se refiere a sustancias usadas en formulaciones de comprimidos y cápsulas para mejorar las propiedades de flujo durante la compresión del comprimido y para producir un efecto antiaglomerante. Los ejemplos de deslizantes pueden incluir dióxido de silicio coloidal, talco, sílice pirógena, almidón, derivados de almidón y bentonita.

El término "aglutinante" generalmente se refiere a cualquier película farmacéuticamente aceptable que se pueda usar para unir los componentes activo e inertes del portador para mantener porciones cohesivas y discretas. Los ejemplos de aglutinantes pueden incluir hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, copovidona y etilcelulosa.

El término "lubricante" generalmente se refiere a una sustancia que se agrega a una mezcla de polvo para evitar que la masa de polvo compactado se pegue al equipo durante el procedimiento de formación de comprimidos o encapsulación. Un lubricante puede ayudar a expulsar el comprimido de los troqueles y puede mejorar el flujo de polvo. Los ejemplos de lubricantes pueden incluir estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice, grasas, estearato de calcio, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio o talco; y solubilizantes tales como ácidos grasos que incluyen ácido láurico, ácido oleico y ácido graso C₈/C₁₀.

Métodos de tratamiento

En este documento se describen métodos para su uso un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir selectiva o específicamente la actividad Syk terapéutica o profilácticamente. El método comprende administrar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite en una cantidad suficiente para inhibir la actividad Syk. El método se puede emplear para tratar sujetos (por ejemplo, seres humanos) que padecen o están sujetos a una afección cuyos síntomas o patología están mediados por la expresión o actividad de Syk.

"Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes:

- (i) disminuir uno más de los síntomas resultantes de la enfermedad;
- (ii) disminuir la extensión de la enfermedad y/o estabilizar la enfermedad (por ejemplo, retrasar el empeoramiento de la enfermedad);
- (iii) retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad;
- (iv) retrasar o ralentizar la recurrencia de la enfermedad y/o la progresión de la enfermedad;
- (v) mejorar el estado de la enfermedad y/o proporcionar una remisión (ya sea parcial o total) de la enfermedad y/o disminuir la dosis de uno o más medicamentos necesarios para tratar la enfermedad;

(vi) mejorar la calidad de vida; y/o

(vii) prolongar la supervivencia.

"Retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa diferir, obstaculizar, ralentizar, retrasar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo de la historia de la enfermedad o afección y/o del sujeto que se esté tratando. Un método que "retrasa" el desarrollo de una enfermedad o afección es un método que reduce la probabilidad de que se desarrolle una enfermedad o afección en un período de tiempo determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad o afección en un período de tiempo determinado, en comparación con no usar el método. Tales comparaciones se basan por lo general en estudios clínicos, usando un número de sujetos estadísticamente significativo. El desarrollo de enfermedades o afecciones se puede detectar mediante métodos estándar, tal como exámenes físicos de rutina, mamografías, imágenes o biopsias. El desarrollo también se puede referir a la progresión de una enfermedad o afección que puede ser inicialmente indetectable e incluye la aparición, la recurrencia y el inicio.

El compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede, en algunas realizaciones, administrarse a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

El término "inhibición" indica una disminución en la actividad inicial de una actividad o procedimiento biológico. La "inhibición de la actividad de Syk" se refiere a una disminución en la actividad de Syk como respuesta directa o indirecta a la presencia del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en relación con la actividad de Syk en ausencia de tal compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de Syk se puede comparar en el mismo sujeto antes del tratamiento, o en otros sujetos que no reciben el tratamiento.

Enfermedades

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se usa en un método para el tratamiento del cáncer. En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en un método para el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en un método para inhibir el crecimiento o la proliferación de células cancerosas de origen hematopoyético. En algunas realizaciones, las células cancerosas son de origen linfóide y, en determinadas realizaciones, las células cancerosas están relacionadas o derivan de linfocitos B o progenitores de linfocitos B.

Las neoplasias malignas hematológicas susceptibles de tratamiento usando el método descrito en la presente divulgación incluyen, sin limitación, linfomas (por ejemplo, neoplasias malignas de tejidos linfoides y reticuloendoteliales, tales como linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin); mielomas múltiples; leucemias (por ejemplo, leucemias linfocíticas, leucemias mieloides crónicas (mielógenas)). Otras células cancerosas, de origen hematopoyético o de otro tipo, que expresan Syk también se pueden tratar mediante la administración de los polimorfos y composiciones de los mismos descritos en este documento.

En realizaciones particulares, la neoplasia maligna hematológica es leucemia o linfoma. En determinadas realizaciones, la neoplasia maligna hematológica es leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielóide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), enfermedad mielóide crónica leucemia (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), Linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) o linfoma de zona marginal (MZL).

En una realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) o leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL). En otra realización, el cáncer es leucemia linfocítica crónica (CLL). En otra realización más, el cáncer es linfoma no Hodgkin (NHL). En una realización, el NHL es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) o linfoma de zona marginal (MZL). En una realización, el cáncer es linfoma no Hodgkin indolente (iNHL).

En este documento se describen además métodos de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que tiene un trastorno mediado por Syk mediante la administración de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, al sujeto. En este documento también se describen métodos para modular Syk en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) mediante la administración de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, al sujeto.

En cualquiera de los métodos descritos en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar al individuo como una dosificación unitaria, por ejemplo en forma de comprimido.

Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento se puede usar para tratar el cáncer en un estadio avanzado. Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento se puede usar para tratar el cáncer en un estadio localmente avanzado. Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento se puede usar para tratar el cáncer en estadio temprano. Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento se puede usar para tratar el cáncer en remisión. En algunas de las variantes de cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento, el cáncer ha reaparecido después de la remisión. En algunas variantes de cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento, el cáncer es un cáncer progresivo.

Sujetos

Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en este documento se puede usar para tratar a un sujeto al que se le ha diagnosticado o se sospecha que tiene cáncer. "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero (incluido un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un ser humano.

En algunas de las variantes de cualquiera de los métodos descritos en este documento, el sujeto es un ser humano que está en riesgo de desarrollar un cáncer (por ejemplo, un ser humano que está genéticamente o de otra manera predispuesto a desarrollar un cáncer) y que tiene o no ha sido diagnosticado con el cáncer. Como se usa en este documento, un sujeto "en riesgo" es un sujeto que está en riesgo de desarrollar cáncer (por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica). El sujeto puede tener o no una enfermedad detectable y puede o no haber presentado una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en este documento. Un sujeto de riesgo puede tener uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de cáncer, tal como se describe en este documento. Un sujeto que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo sin estos factores de riesgo.

Estos factores de riesgo pueden incluir, por ejemplo, edad, sexo, raza, dieta, historia de enfermedad previa, presencia de una enfermedad precursora, consideraciones genéticas (por ejemplo, hereditarias) y exposición ambiental. En algunas realizaciones, un sujeto con riesgo de cáncer incluye, por ejemplo, un sujeto cuyos familiares han experimentado esta enfermedad y aquellos cuyo riesgo se determina mediante análisis de marcadores genéticos o bioquímicos. El historial previo de cáncer también puede ser un factor de riesgo para casos de recurrencia del cáncer.

En este documento se describen métodos de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que tiene "muy alto riesgo" o "alto riesgo" de cáncer (por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica). Tales sujetos se pueden identificar por la presencia de determinadas delecciones y/o mutaciones genéticas. En una variante, un sujeto de muy alto riesgo es un ser humano que tiene una delección 17p, una mutación TP53 o una combinación de las mismas. En una variante, un sujeto de alto riesgo es un ser humano que tiene una mutación NOTCH 1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas. De este modo, se entiende que los métodos de tratamiento como se describen en este documento pueden, en algunos casos, emplear la selección de un sujeto que tiene un riesgo muy alto o un riesgo alto de cáncer mediante la detección de la presencia o ausencia de una o más de una delección 17p, una Mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas.

En este documento también se describen métodos de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que presenta uno o más síntomas asociados con el cáncer (por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica). En algunas variantes, el sujeto se encuentra en un estadio temprano del cáncer. En otras variantes, el sujeto se encuentra en un estadio avanzado de cáncer.

En este documento también se describen métodos de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que se somete a una o más terapias estándar para tratar el cáncer (por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica), tal como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía. De este modo, en algunas variantes anteriores, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra antes, durante o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía.

El sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario a al menos una terapia contra el cáncer, o (ii) tiene una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o ambos (i) y (ii). En algunas de las realizaciones, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro terapias contra el cáncer (incluidas, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales).

En determinadas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos una, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro terapias contra el cáncer (que incluyen, por ejemplo, quimioterapia estándar o experimental) seleccionadas entre fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia tales como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hyperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-hyperCVAD (rituximab-hyperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y Velcade®; tositumomab yodo-131 (Bexxar®) y CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE

(iposfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamycin®, ciclofosfamida, etopósido).

Se describen a continuación otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (que incluyen quimioterapias estándar o experimentales). Además, el tratamiento de ciertos linfomas se revisa en Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Anticuerpo Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" N. Engl. J. Med., 2008, 359(6), p. 613-626; y Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" Hematology, 2006, p. 285-294. Lymphoma incidence patterns in the United States is profiled in Morton, L.M., et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" Blood, 2006, 107(1), p. 265-276.

Por ejemplo, el tratamiento de linfomas no Hodgkin (NHL), especialmente de origen de células B, incluye el uso de anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (por ejemplo, CHOP, CVP, FCM, MCP y similares), radioinmunoterapia y combinaciones de las mismas, especialmente la integración de una terapia de anticuerpos con quimioterapia. Los ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el linfoma no Hodgkin/cánceres de células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, anti-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 y anti-CD74. Los ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales usados en el tratamiento del linfoma no Hodgkin/cánceres de células B incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab. Ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para el linfoma no Hodgkin/cánceres de células B incluyen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), R-CHOP (rituximab más CHOP), R-FCM (rituximab más FCM), R-CVP (rituximab más CVP) y R-MCP (R-MCP). Ejemplos de radioinmunoterapia para el linfoma no Hodgkin/cánceres de células B incluyen ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 y tositumomab marcado con yodo-131.

En otro ejemplo, los tratamientos terapéuticos para el linfoma de células del manto (MCL) incluyen quimioterapias combinadas tales como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), hyperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina) y FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona). Además, estos regímenes se pueden complementar con el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan) para formar terapias combinadas R-CHOP, hyperCVAD-R y R-FCM. Otros enfoques incluyen la combinación de cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente con el trasplante de células madre o el tratamiento con ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido). Otros enfoques para tratar el linfoma de células del manto incluyen inmunoterapia, tal como el uso de anticuerpos monoclonales como Rituximab (Rituxan). El rituximab se puede usar para tratar cánceres de células B indolentes, incluido el linfoma de zona marginal, WM, CLL y linfoma linfocítico pequeño. Una combinación de rituximab y agentes de quimioterapia es especialmente eficaz. Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, tal como yodo-131 tositumomab (Bexxar®) e Itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®). En otro ejemplo, Bexxar® se usa en un tratamiento secuencial con CHOP. Otro ejemplo de inmunoterapia incluye el uso de vacunas contra el cáncer, que se basa en la composición genética del tumor de un paciente individual. Un ejemplo de vacuna contra el linfoma es GTO-99 (MyVax®). Sin embargo, otros enfoques para tratar el linfoma de células del manto incluyen el autotrasplante de células madre junto con quimioterapia de dosis alta, o el tratamiento del linfoma de células del manto incluye la administración de inhibidores del proteasoma, como Velcade® (bortezomib o PS-341), o agentes antiangiogénicos, tal como talidomida, especialmente en combinación con Rituxan. Otro enfoque de tratamiento es la administración de fármacos que conducen a la degradación de la proteína Bcl-2 y aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, tal como oblimersen (Genasense) en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Otro enfoque de tratamiento incluye la administración de inhibidores de mTOR, que pueden conducir a la inhibición del crecimiento celular e incluso a la muerte celular; un ejemplo no limitante es Temsirolimus (CCI-779) y Temsirolimus en combinación con Rituxan®, Velcade® u otros agentes quimioterapéuticos.

Se han descrito otras terapias recientes para MCL (Nature Reviews; Jares, P. 2007). Tales ejemplos incluyen Flavopiridol, PD0332991, R-roscovitina (Seliciclib, CYC202), estiril sulfonas, obatoclax (GX15-070), TRAIL, anticuerpos anti-TRAIL DR4 y DR5, Temsirolimus (CCI-779), Everolimus (RAD001), BMS- 345541, curcumina, vorinostat (SAHA), talidomida, lenalidomida (Revlimid®, CC-5013) y geldanamicina (17-AAG).

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos usados para tratar la macroglobulinemia de Waldenström (WM) incluyen perifosina, bortezomib (Velcade®), rituximab, citrato de sildenafil (Viagra®), CC-5103, talidomida, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2-anti-CD22), simvastatina, enzastaurina, campath-1H, dexametasona, DT PACE, oblimersen, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, alemtuzumab, beta aletina, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, prednisona, sulfato de vincristina, fludarabina, filgrastim, melfalán, interferón alfa recombinante, carmustina, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, etopósido, melfalán, dolastatina 10, indio In 111 anticuerpo monoclonal MN-14, itrio Y 90 epratuzumab humanizado, antitímocito, globulina, busulfán, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, linfocitos alogénicos terapéuticos, Itrio Y 90 ibritumomab tiuxetan, sirolimus, tacrolimus, carboplatino, tiotepa, paclitaxel, aldesleucina, interferón alfa recombinante, docetaxel, ifosfamida, mesna, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, denileucina diftotox, tanespimicina, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, ligando de flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, células asesinas activadas por linfocinas, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, clorhidrato

de irinotecán, acetato de caspofungina, clofarabina, epoetina alfa, nelarabina, pentostatina, sargramostim, ditartrato de vinorelbina, vacuna de péptido análogo WT-1, vacuna del péptido WT1 i126-134, fenretinida, ixabepilona, oxaliplatino, anticuerpo monoclonal CD19, anticuerpo monoclonal CD20, ácidos grasos omega-3, clorhidrato de mitoxantrona, acetato de octreótido, tositumomab y yodo 1-131 tositumomab, motexafina gadolinio, trióxido de arsénico, tipifarnib, HSPPC-96 derivado del tumor humano autólogo, veltuzumab, briostatina 1, y clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos de procedimientos terapéuticos usados para tratar la WM incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante autólogo de médula ósea, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores enzimáticos, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas *in vitro*, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnica de inmunoenzimas, estudio farmacológico, terapia de rayos gamma de cobalto 60 de bajo LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico no mieloablativo.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos usados para tratar terapias farmacológicas del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) (Blood, 2005, Abramson, J.) incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para la macroglobulinemia de Waldenström, y cualquier combinación de los mismos, tal como ICE y R-ICE.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos usados para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL) (Spectrum, 2006, Fernandes, D.) incluyen clorambucilo (Leukeran), ciclofosfamida (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Cyclostin), fludarabina (Fludara), pentostatina (Nipent), cladribina (Leustarin), doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastine), vincristina (Oncovin), prednisona, prednisolona, alemtuzumab (Campath, MabCampath), muchos de los agentes enumerados para la macroglobulinemia de Waldenström, y quimioterapia de combinación y quimioinmunoterapia, incluyendo el régimen de combinación común: CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); y FR (fludarabina, rituximab).

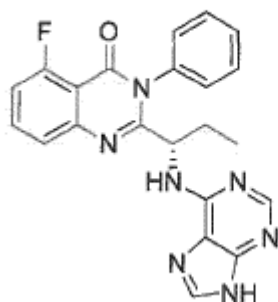
Se describe además en este documento un método de sensibilización de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que es (i) refractario a al menos un tratamiento de quimioterapia, o (ii) tiene una recaída después del tratamiento con quimioterapia, o tanto (i) como (ii), en el que el método comprende administrar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, al sujeto. Un sujeto que está sensibilizado es un sujeto que responde al tratamiento que implica la administración del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o que no ha desarrollado resistencia a dicho tratamiento.

Terapias de monoterapia y combinadas

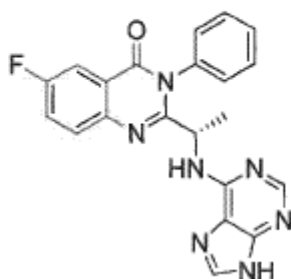
Monoterapia

En un aspecto descrito en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia al sujeto (por ejemplo, un ser humano). En este documento se describen métodos de tratamiento en los que el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) es la única terapia contra el cáncer administrada al sujeto. En este documento se describen métodos de tratamiento en los que el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), en el que el sujeto no se somete a ningún otro tratamiento contra el cáncer. En una variación, el sujeto no se somete a ningún otro tratamiento contra el cáncer usando uno o más inhibidores de PI3K. Tales inhibidores de PI3K pueden incluir, en determinadas realizaciones, los compuestos A, B y C, cuyas estructuras se proporcionan a continuación.

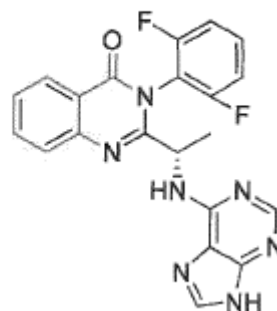
Compuesto A



Compuesto B



Compuesto C



En una variación, el sujeto no se somete a ningún otro tratamiento contra el cáncer usando el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra variación, el sujeto no se somete a ningún otro tratamiento contra el cáncer usando el compuesto B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra variación más, el sujeto no se somete a ningún otro tratamiento contra el cáncer usando el compuesto C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas variantes descritas en este documento, en las que el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia al sujeto, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario a al menos una terapia contra el cáncer, o (ii) tiene una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o ambos (i) y (ii). En algunas variantes descritas en este documento, el sujeto es refractario o tiene una recaída después de al menos dos, al menos tres o al menos cuatro terapias contra el cáncer (incluidas, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales). Por ejemplo, en determinadas variantes descritas en este documento, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario a una terapia que usa un anticuerpo anti-CD20, un agente alquilante (por ejemplo, bendamustina), un análogo de purina (por ejemplo, fludarabina), una antraciclina o cualquier combinación de las mismas; (ii) tiene una recaída después del tratamiento con un anticuerpo anti-CD20, un agente alquilante (por ejemplo, bendamustina), un análogo de purina (por ejemplo, fludarabina), una antraciclina o cualquier combinación de los mismos, o ambos (i) y (ii).

Un sujeto humano que es refractario a al menos una terapia contra el cáncer y/o tiene una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, como se describe anteriormente, puede haberse sometido a una o más terapias previas. En algunas variantes, tales sujetos se han sometido a uno, dos, tres o cuatro, o al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco, o entre uno y diez, entre uno y nueve, entre uno y ocho, entre uno y siete, entre uno y seis, entre uno y cinco, entre uno y cuatro, o entre uno y tres terapias contra el cáncer antes del tratamiento usando los métodos descritos en este documento (por ejemplo, antes de la administración del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia).

Se debe entender que, cuando un sujeto (por ejemplo, un ser humano) se trata con el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia, el sujeto también se puede someter a una o más terapias que no son terapias contra el cáncer.

En aún otras variantes descritas en este documento, en las que el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia al sujeto, el sujeto puede tener una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas. En una variante descrita en este documento, en la que el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia al sujeto, el sujeto tiene una delección 17p, una mutación TP53 o una combinación de los mismos. En otra variante descrita en este documento, en la que el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia al sujeto, el sujeto tiene una mutación NOTCH 1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas.

Terapias combinadas

En este documento también se describen métodos de tratamiento en los que el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), se administra a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en combinación con una o más terapias adicionales, que incluyen una o más de las terapias contra el cáncer descritas anteriormente. De este modo, en algunas variantes descritas en este documento, el método de tratamiento del cáncer en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, junto con una o más terapias adicionales, que pueden ser útiles para tratar el cáncer. Las una o más terapias adicionales pueden implicar la administración de uno o más agentes terapéuticos.

En algunas variantes descritas en este documento, una o más terapias adicionales implican el uso de un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que incluye, por ejemplo, los compuestos A, B y C, o una sal farmacéuticamente aceptable de tales compuestos.

En otras variantes de los métodos descritos anteriormente que implican el uso del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una o más terapias adicionales, la una o más terapias adicionales es distinta de una terapia que usa el compuesto A, compuesto B o compuesto C, o una sal farmacéuticamente aceptable de tales compuestos. En una variante de los métodos descritos anteriormente que implican el uso del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una o más terapias adicionales, la una o más terapias adicionales es distinta de una terapia que usa el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra variante de los métodos descritos anteriormente que implican el uso del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una o más terapias adicionales, la una o más terapias adicionales es distinta de una terapia que usa el compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra variante más de los métodos descritos anteriormente que implican el uso del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con

una o más terapias adicionales, la una o más terapias adicionales es distinta de una terapia que usa el compuesto C, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras variantes descritas en este documento, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de lisil oxidasa tipo 2 (LOXL2) y una sustancia que se une a LOXL2, que incluye, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) con un isotipo de inmunoglobulina IgG4 dirigido contra LOXL2 humana. Un ejemplo de un anticuerpo que se puede usar en las terapias de combinación en este documento incluye simtuzumab.

En otras variantes descritas en este documento, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un agente antiinflamatorio. El tratamiento con uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser antes, concomitante o después del tratamiento con la composición farmacéutica descrita en este documento. En algunas variantes descritas en este documento, la composición farmacéutica descrita en este documento se combina con otro agente terapéutico en una única forma de dosificación. Los agentes terapéuticos antitumorales apropiados que se pueden usar en combinación con al menos una entidad química descrita en este documento incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina o una combinación que comprende al menos uno de los agentes quimioterapéuticos anteriores. También se pueden utilizar agentes antitumorales radioterapéuticos, solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

El compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser útil como agentes quimiosensibilizantes y, de este modo, puede ser útil en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen apoptosis.

Un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sometido a quimioterapia un agente quimioterapéutico junto con un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico también se describe en este documento. Ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que se pueden usar en combinación con entidades químicas descritas en este documento incluyen inhibidores de topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos de tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina) y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tales como anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citocinas). En una variante del método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia descrita en este documento, el agente quimioterapéutico es distinto del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra variante del método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia descrita en este documento, el agente quimioterapéutico es distinto del compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra variante más del método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia descrita en este documento, el agente quimioterapéutico es distinto del compuesto C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas variantes descritas en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se usa en combinación con Rituxan® (Rituximab) u otros agentes que funcionan agotando selectivamente las células B CD20+.

En este documento se describen métodos de tratamiento en los que el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, NSAID, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato. Ejemplos de NSAID incluyen, pero no se limitan a, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxicloroquina. Los ejemplos de NSAID también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (esto es, un compuesto que inhibe la COX-2 con una IC50 que es al menos 50 veces menor que la IC50 para COX-1) tal como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

En una variante adicional descrita en este documento, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, pero no se limitan a, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio. El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide se puede elegir entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona fosfato sódico y prednisona. En algunas variantes descritas en este documento, el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de sodio y oro o auranofina. En algunas variantes descritas en este documento, el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

En algunas variantes descritas en este documento, se usan las combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista del TNF, como etanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

En algunas variantes descritas en este documento, se usan combinaciones en las que al menos un agente terapéutico es un compuesto inmunosupresor, tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

- 5 Se debe entender que se puede usar cualquier combinación de los agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente, como si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas individualmente. Por ejemplo, en determinadas variantes descritas en este documento, los agentes terapéuticos adicionales incluyen un inhibidor de PI3K y un inhibidor de LOXL2.

Régimen de dosificación y modos de administración

- 10 En los métodos descritos en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz para lograr su propósito pretendido. Como se usa en este documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para modular la expresión o actividad de Syk y, tratar así a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que sufre una indicación, o mejorar o aliviar los síntomas existentes de la indicación. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la actividad de Syk.

- 15 La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en este documento. En algunas variantes descritas en este documento, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retrasar, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (iv) inhibir (por ejemplo, ralentizar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) retrasar la aparición y/o recurrencia de un tumor; y/o (vii) aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En diversas variantes descritas en este documento, la cantidad es suficiente para mejorar, paliar, disminuir y/o retrasar uno o más de los síntomas del cáncer.

- 25 La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar según el sujeto y la enfermedad o afección que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección y la forma de administración, que puede ser determinada fácilmente por alguien o un experto en la técnica.

- 30 El régimen de dosificación del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los métodos descritos en este documento puede variar dependiendo de la indicación, vía de administración y gravedad de la afección, por ejemplo. Dependiendo de la vía de administración, se puede calcular una dosis apropiada según el peso corporal, la superficie corporal o el tamaño de los órganos. El régimen de dosificación final lo determina el médico tratante en vista de las buenas prácticas médicas, considerando diversos factores que modifican la acción de los fármacos, por ejemplo, la actividad específica del compuesto, la identidad y gravedad del estado de la enfermedad, la capacidad de respuesta del paciente, la edad, la condición, el peso corporal, el sexo y la dieta del paciente, y la gravedad de cualquier infección. Los factores adicionales que se pueden tener en cuenta incluyen el tiempo y la frecuencia de administración, las combinaciones de fármacos, las sensibilidades de reacción y la tolerancia/respuesta a la terapia. El médico experto realiza de forma rutinaria un refinamiento adicional de las dosis apropiadas para el tratamiento que implica cualquiera de las formulaciones mencionadas en este documento sin experimentación indebida, especialmente a la luz de la información de dosificación y los ensayos descritos, así como los datos farmacocinéticos observados en ensayos clínicos en seres humanos. Las dosis apropiadas se pueden determinar mediante el uso de ensayos establecidos para determinar la concentración del agente en un fluido corporal u otra muestra junto con los datos de respuesta dosis.

- 45 La formulación y la vía de administración elegidas se pueden adaptar al sujeto individual, la naturaleza de la afección que se va a tratar en el sujeto y, en general, el criterio del médico que lo atiende. Por ejemplo, el índice terapéutico del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mejorar modificando o derivando el compuesto para la administración dirigida a células cancerosas que expresan un marcador que identifica las células como tales. Por ejemplo, los compuestos se pueden unir a un anticuerpo que reconoce un marcador que es selectivo o específico para las células cancerosas, de modo que los compuestos se acercan a las células para ejercer sus efectos localmente, como se describió anteriormente. Véase, por ejemplo, Pietersz et al., Immunol. Rev., 129:57 (1992); Trail et al., Science, 261:212 (1993); y Rowlinson-Busza et al., Curr. Opin. Oncol., 4:1142 (1992).

Régimen de dosificación

- 55 La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede proporcionar en una dosis única o en dosis múltiples para lograr el punto final del tratamiento deseado. Como se usa en este documento, "dosis" se refiere a la cantidad total de un ingrediente activo (por ejemplo, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que debe ser tomado cada vez por un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

Las dosis de ejemplo del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para un sujeto humano pueden estar entre aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 1800 mg, o entre aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 1500 mg, o entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg, o entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1300 mg, o entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg, o entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, o entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, o entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o entre aproximadamente 75 mg y 125 mg, o entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 150 mg, o entre aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, o entre aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, o entre aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, o entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 250 mg, o entre aproximadamente 175 mg y aproximadamente 225 mg, o entre aproximadamente 200 mg a aproximadamente 350 mg, o entre aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, o entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 350 mg, o entre aproximadamente 275 mg y aproximadamente 325 mg, o entre aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, o entre aproximadamente 350 mg y aproximadamente 450 mg, o entre aproximadamente 375 mg y aproximadamente 425 mg, o entre aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, o entre aproximadamente 450 mg y aproximadamente 550 mg, o entre aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 550 mg y aproximadamente 650 mg, o entre aproximadamente 650 mg y aproximadamente 750 mg, o entre aproximadamente 750 mg y aproximadamente 850 mg, o entre aproximadamente 850 mg y aproximadamente 950 mg, o entre aproximadamente 950 mg y aproximadamente 1050 mg, o entre aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg, o entre aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 1600, o entre aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1600 mg, o aproximadamente 1800 mg. En una realización, la dosis del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1,000 mg. En otra realización, la dosis del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada al sujeto en los métodos descritos en este documento es aproximadamente 800 mg.

En otras variantes, los métodos descritos en este documento comprenden continuar tratando al sujeto (por ejemplo, un ser humano) administrando las dosis del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que se logra la eficacia clínica o reduciendo la dosis en incrementos hasta un nivel en el que se pueda mantener la eficacia. En una variante particular, los métodos en este documento descritos comprenden administrar al sujeto (por ejemplo, un ser humano) una dosis diaria inicial de 100 mg a 1000 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y administrar dosis diarias posteriores del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante al menos 6 días, en el que cada dosis diaria subsiguiente aumenta en 50 mg a 400 mg. De este modo, también se debe entender que la dosis del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede aumentar en incrementos hasta que se logre la eficacia clínica. Se pueden usar incrementos de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg para aumentar la dosis. La dosis se puede aumentar diariamente, cada dos días, dos, tres, cuatro, cinco o seis veces por semana, o una vez por semana.

La frecuencia de la dosificación dependerá de los parámetros farmacocinéticos del compuesto administrado, la vía de administración y la enfermedad particular tratada. La dosis y frecuencia de dosificación también pueden depender de la farmacocinética y farmacodinámica, así como de los datos de toxicidad y eficacia terapéutica. Por ejemplo, la información farmacocinética y farmacodinámica sobre el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede recopilar mediante estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*, confirmados posteriormente en seres humanos durante el curso de ensayos clínicos. De este modo, para el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, usado en los métodos descritos en este documento, una dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos bioquímicos y/o basados en células. Luego, la dosificación se puede formular en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante deseable que modula la expresión o actividad de Syk. A medida que se realicen estudios en humanos, surgirá más información sobre los niveles de dosificación apropiados y la duración del tratamiento para diversas enfermedades y afecciones.

La toxicidad y eficacia terapéutica del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la LD₅₀ (la dosis letal al 50 % de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el "índice terapéutico", que por lo general se expresa como la proporción LD₅₀/ED₅₀. Se prefieren los compuestos que exhiben índices terapéuticos grandes, esto es, la dosis tóxica es sustancialmente mayor que la dosis eficaz. Los datos obtenidos de tales ensayos de cultivo celular y estudios adicionales en animales se pueden usar para formular un intervalo de dosificación para uso humano. Las dosis de tales compuestos se encuentran preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad.

La administración del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en condiciones de alimentación. El término condiciones de alimentación o variaciones de las mismas se refiere al consumo o absorción de alimentos, ya sea en forma sólida o líquida, o calorías, en cualquier forma apropiada, antes o al mismo tiempo que se administran los compuestos o composiciones farmacéuticas de los mismos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar al sujeto (por ejemplo, un ser humano) en minutos u horas después de consumir calorías (por ejemplo, una comida). En algunas variantes descritas en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar al sujeto (por ejemplo, un ser humano) dentro de 5-10 minutos, aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 60 minutos consumiendo calorías.

Modos de administración

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar ya sea en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo, como se describe en esas patentes y solicitudes de patente citadas en este documento, incluyendo vía rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como un inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o revestido tal como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

Un modo de administración es parenteral, particularmente por inyección. Las formas en las que el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede incorporar para administración por inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se pueden usar convencionalmente para inyección. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas apropiadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto según la presente divulgación en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada filtrada del mismo. En determinadas realizaciones, para la administración parenteral, se preparan soluciones inyectables estériles que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, de 0.1 a 1000 mg, del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrado por lo general será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

La administración oral es otra vía de administración del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La administración puede ser a través de cápsulas o comprimidos, incluidos comprimidos con recubrimiento entérico o similares. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente y/o se incluye dentro de un portador que puede estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de material sólido, semisólido o líquido (como antes), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De este modo, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos para masticar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes apropiados en una formulación oral incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente divulgación emplea dispositivos de administración transdérmica (parches). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente divulgación en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Tales parches se pueden construir para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento se formulan en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosis unitarias para sujetos humanos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla).

En otras variantes descritas en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra por vía oral en una dosificación unitaria de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1700 mg, o aproximadamente 1800 mg. En otras variantes descritas en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral a una dosificación unitaria de aproximadamente 200 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 1200 mg. En algunas variantes descritas en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra por vía oral a una dosificación unitaria de aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 800 mg.

Las dosificaciones para administración oral descritas anteriormente se pueden administrar una vez al día o dos veces al día (BID). Por ejemplo, en determinadas variantes descritas en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra por vía oral a una dosificación unitaria de aproximadamente 50 mg BID, aproximadamente 100 mg BID, aproximadamente 150 mg BID, aproximadamente 200 mg BID, aproximadamente 250 mg BID, aproximadamente 300 mg BID, aproximadamente 350 mg BID, aproximadamente 400 mg BID, aproximadamente 450 mg BID, aproximadamente 500 mg BID, aproximadamente 550 mg BID, aproximadamente 600 mg BID, aproximadamente 650 mg BID, aproximadamente 700 mg BID, aproximadamente 800 mg BID, aproximadamente 900 mg BID, aproximadamente 1100 mg BID, aproximadamente 1200 mg BID, aproximadamente 1300 mg BID, aproximadamente 1400 mg BID, aproximadamente 1500 mg BID, aproximadamente 1600 mg BID, aproximadamente 1700 mg BID, o aproximadamente 1800 mg BID. En otras variantes descritas en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra por vía oral en una dosificación unitaria de aproximadamente 200 mg BID, aproximadamente 600 mg BID, aproximadamente 800 mg BID, aproximadamente 900 mg BID, o aproximadamente 1200 mg BID. En algunas variantes descritas en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra por vía oral a una dosificación unitaria de aproximadamente 200 mg BID, o aproximadamente 800 mg BID. En una de las variantes descritas en este documento, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, se administra por vía oral a una dosificación unitaria de aproximadamente 800 mg BID.

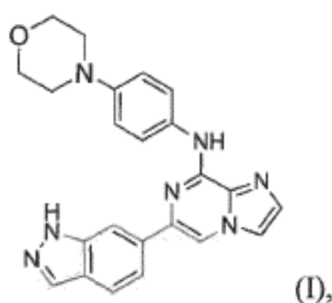
Artículos de fabricación y kits

Las composiciones (incluyendo, por ejemplo, formulaciones y dosificaciones unitarias) que comprenden el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden preparar y colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada. De acuerdo con lo anterior, en este documento también se describe un artículo de fabricación, tal como un recipiente que comprende una forma de dosificación

unitaria del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta que contiene instrucciones para el uso de los compuestos. En algunas variantes descritas en este documento, el artículo de fabricación es un recipiente que comprende una forma de dosificación unitaria del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 También se contemplan kits. Por ejemplo, un kit puede comprender formas de dosificación unitaria del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un prospecto que contiene instrucciones para el uso de la composición en el tratamiento de una afección médica. En algunas realizaciones, los kits comprenden una forma de dosificación unitaria del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 Las instrucciones de uso en el kit pueden ser para tratar un cáncer, incluyendo, por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica. En algunas realizaciones, las instrucciones de uso en el kit pueden ser para tratar cáncer, tal como la leucemia o linfoma, incluyendo leucemia o linfoma recidivante y refractario. En determinadas realizaciones, las instrucciones de uso del kit pueden ser para el tratamiento de leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) o linfoma de zona marginal (MZL). En una realización, las instrucciones de uso en el kit pueden ser para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL) o el linfoma no Hodgkin (NHL).
- 15 En una realización, el NHL es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) o linfoma de zona marginal (MZL). En una realización, la neoplasia maligna hematológica es un linfoma no Hodgkin indolente (iNHL). En determinadas realizaciones, las enfermedades o afecciones indicadas en la etiqueta pueden incluir, por ejemplo, el tratamiento del cáncer.
- 20 En determinadas realizaciones del artículo de fabricación o del kit, la dosificación unitaria tiene aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1700 mg, o aproximadamente 1800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la dosificación unitaria tiene aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización del artículo de fabricación o del kit, la dosificación unitaria del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un comprimido.
- 25
- 30
- 35

También se proporciona el compuesto de fórmula I:



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un ser humano, en el que el ser humano tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH 1, una mutación SF3B1, una delección 11q, o cualquier combinación de los mismos. Una realización proporciona el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en un ser humano, en el que el ser humano tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas. Otra realización proporciona el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del linfoma no Hodgkin en un ser humano, en el que el ser humano tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas. Otra realización más proporciona el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer en un ser humano, en el que el ser humano tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier
- 40
- 45
- 50

combinación de las mismas, y en el que el cáncer se selecciona del grupo de leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL) y síndrome mielodisplásico (MDS).

También se proporciona el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en un ser humano, en el que el ser humano tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q, o cualquier combinación de las mismas. Una realización proporciona el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en un ser humano, en el que el ser humano tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q, o cualquier combinación de los mismos. Otra realización proporciona el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del linfoma no Hodgkin en un ser humano, en el que el ser humano tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q, o cualquier combinación de las mismas. Otra realización más proporciona el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un ser humano, en el que el ser humano tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q, o cualquier combinación de los mismos, y en el que el cáncer se selecciona del grupo de leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL) y síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) y linfoma de zona marginal (MZL).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar realizaciones de la divulgación y no pretenden limitar el alcance de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas descritas en este documento representan técnicas que se aplican en la práctica de la divulgación.

Ejemplo 1

Efecto del compuesto de fórmula I en sujetos con leucemia linfocítica crónica (CLL) y linfoma no Hodgkin (NHL)

Este ejemplo evalúa la eficacia del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en sujetos humanos que tienen una neoplasia maligna hematológica, tal como CLL o NHL, y son refractarios a al menos un tratamiento de quimioterapia, o tienen una recaída después del tratamiento con quimioterapia para dicha neoplasia maligna hematológica. Este Ejemplo también evalúa la seguridad y tolerabilidad del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en tales sujetos, así como los niveles de fármaco y medidas farmacodinámicas del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Este ejemplo se realizó según el procedimiento descrito en la figura 2. El compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administró a sujetos humanos a una dosis de 800 mg BID en ayunas. Se evaluaron sujetos que tenían diversas neoplasias hematológicas, incluidos sujetos con leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma folicular (FL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL), linfoma linfocítico pequeño (SLL) y linfoma de zona marginal (MZL). El tamaño de la muestra fue 10-40/brazo.

Tiempo de estudio del sujeto

Se recopiló un primer conjunto de datos para determinar la seguridad en sujetos que recibieron una primera dosis del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos 28 días antes de la fecha de corte de los datos (n = 78). Se recopiló un segundo conjunto de datos para determinar la eficacia en sujetos que recibieron una primera dosis del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos 56 días antes de la fecha de corte de los datos (CLL n = 29; NHL n = 28).

Las características del sujeto (para el conjunto de datos de seguridad) se resumen en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1.

	CLL N=39	NHL N=39	ALL N=78
Sexo, masculino	29 (74.4 %)	23 (59.0 %)	52 (66.7 %)
Edad, mediana [intervalo], años	73 [51,89]	71 [47,89]	72 [47,89]
# mediana de terapias anteriores [Intervalo]	2 [1,6]	3 [1,8]	2 [1,8]
Anticuerpo Anti-CD20	38 (97.4 %)	38 (97.4 %)	76 (97.4 %)

Cualquier agente alquilante Bendamustina	33 (84.6 %) 23 (59.0 %)	37 (94.9 %) 17 (43.6 %)	70 (89.7 %) 40 (51.3 %)
Cualquier análogo de purina	25 (64.1 %)	10 (25.6 %)	35 (44.9 %)
Fludarabina	25 (64.1 %)	9 (23.1 %)	34 (43.6 %)
Antraciclinas	3 (7.7 %)	25 (64.1 %)	28 (35.9 %)

La disposición y exposición para el conjunto de datos de seguridad se resume en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2.

	CLL N=39	NHL N=39	ALL N=78
Fármaco de estudio continuo	32(82.1 %)	18 (46.2 %)	50 (64.1 %)
Exposición (semanas), media [intervalo]	12 [1,24]	8 [1,22]	10 [1,24]
Razones para suspender el fármaco del estudio			
Eventos adversos	3 (7.7 %)	8 (20.5 %)	11 (14.1 %)
AE relacionados	2 (5.1 %)	4 (10.3 %)	6 (7.7 %)
Enfermedad progresiva	4 (10.3 %)	11 (28.2 %)	15 (19.2 %)
Discreción del investigador	0	1 (2.6 %)	1 (1.3 %)
Consentimiento retirado	0	1 (2.6 %)	1 (1.3 %)

5 Respuestas ganglionares evaluadas por el investigador

También se examinó la eficacia del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en sujetos con CLL (n = 29) y sujetos con NHL (n = 24) en base a las tasas de respuestas ganglionares. La figura 4 resume el efecto sobre (i) sujetos de CLL de muy alto riesgo, (ii) de alto riesgo y (iii) de bajo riesgo. Los sujetos con CLL de "muy alto riesgo" en este ejemplo tenían delección 17p y/o mutación TP53. Los sujetos con CLL de "alto riesgo" tenían una mutación NOTCH1 y/o una mutación SF3B1 y/o una delección 11q. Los sujetos con CLL de "bajo riesgo" no tenían ninguna de las delecciones o mutaciones descritas anteriormente. Se observó que la tasa de respuesta ganglionar general en sujetos con CLL era del 69 %.

La figura 5 resume el efecto en sujetos con (i) DLBCL, (ii) MCL, o (iii) FL, SLL, LPL y MZL.

Relación entre el recuento absoluto de linfocitos (ALC) y la carga tumoral a lo largo del tiempo en sujetos con CLL

Se examinó el efecto del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en sujetos con CLL durante 17 semanas desde la primera dosis, comparando el recuento absoluto de linfocitos (ALC) y el cambio en el lado del ganglio linfático. La figura 6 resume los resultados de tal estudio.

Seguridad

También se controló la seguridad del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado a sujetos humanos. La tabla 3 a continuación resume los eventos adversos no hematológicos emergentes del tratamiento. Tales eventos adversos se observaron en ≥ 10 % de los sujetos (Conjunto de datos de seguridad, N = 78).

Tabla 3.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Todos los grados
Cualquier evento	73 (93.6)				
Fatiga	13	16	5		34 (43.6)
Náusea	18	4	2		24 (30.8)
Diarrea	20	2			22 (28.2)
Estreñimiento	11	5	1		17 (21.8)

Disminución del apetito	10	6			16 (20.5)
Dolor de cabeza	13	2	1		16 (20.5)
Pirexia	9	6			15 (19.2)
Mareo	14				14 (17.9)
Tos	9	1	1		11 (14.1)
Insomnio	8	3			11 (14.1)
Edema periférico	8	2			10 (12.8)
Dispepsia	3	5			8 (10.3)
Vómitos	6	2			8 (10.3)

También se midió la alanina aminotransferasa (ALT) en los sujetos. La figura 7 muestra los resultados de este estudio; Se observó que se producían elevaciones reversibles de ALT de grado 3 y 4 en 9 de 78 sujetos (12 %).

Efectos sobre las vías de señalización mediadas por BCR

- 5 Se midieron los efectos del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sobre la señalización mediada por el receptor de células B (BCR) en células mononucleadas de sangre periférica (PBMC) en muestras de sangre recogidas de sujetos humanos antes de (Día 1) y después del tratamiento (Días 8 y 29). Como se ve en la figura 8, se detectó la regulación a la baja de Syk, Blnk y Btk fosforilados en células tumorales circulantes CD19+CD5+ usando citometría de flujo de fosfoproteína intracelular. Los valores p nominales de las pruebas de cambio medio del día 8 y 29 desde el día 1 usando un modelo mixto para medidas repetidas son <0.0005.

- 10 Se midieron los niveles plasmáticos de CCL3/MIP1alpha, CCL4/MIP1beta, CCL22/MDC y TNFalpha el día 1 antes del tratamiento con el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los días 8 y 29 por Luminex inmunoensayos. La figura 9 resume la inhibición de quimiocinas/citocinas mediadas por BCR después del tratamiento en sujetos con CLL. Los valores p nominales de las pruebas de cambio medio del día 8 y 29 desde el día 1 usando un modelo mixto para medidas repetidas son <0.0001.

15 Ejemplo 2

La seguridad y eficacia de entospletinib se probó en un ensayo de fase 2 en cohortes separadas de sujetos con CLL, linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), linfoma de células del manto (MCL) o linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). Este ensayo se registró en www.clinicaltrials.gov as #NCT01799889.

20 Métodos

Diseño y realización del estudio

- 25 Se completó un estudio de fase 2, de etiqueta abierta, de agente único para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacodinamia de entospletinib en sujetos con neoplasias malignas hematológicas en recaída o refractarias. Se inscribieron cinco cohortes separadas que consistían en sujetos con CLL, linfoma folicular (FL), otros iNHL (incluido el linfoma linfoplasmocitoide, el linfoma linfocítico pequeño [SLL] y el linfoma de la zona marginal), MCL o DLBCL. Se usó un enfoque bayesiano de revisión continua de datos para actualizar las estimaciones de las tasas de supervivencia libre de progresión (PFS) a las 16 semanas (MCL y DLBCL) o 24 semanas (CLL y FL) y para evaluar la inutilidad con un máximo de 40 sujetos por cohorte.

Elegibilidad

- 30 Los sujetos que tenían al menos 18 años de edad con un diagnóstico documentado de CLL, según lo establecido por el Taller internacional sobre CLL, con enfermedad progresiva (PD) eran elegibles para el estudio. El tratamiento previo para la CLL debe haber comprendido (1) un régimen que contenga un anticuerpo terapéutico administrado para dos o más dosis de tratamiento con anticuerpos o (2) un régimen que contenga al menos un agente citotóxico administrado durante dos o más ciclos de tratamiento citotóxico. Para la inscripción se requería la presencia de linfadenopatía medible radiográficamente o neoplasia maligna linfoide extraganglionar evaluada mediante tomografía computarizada (CT) o imágenes de resonancia magnética (MRI). Todos los efectos tóxicos agudos de la terapia antitumoral previa deben haberse resuelto a grado 1 o menos antes del inicio del fármaco del estudio, con la excepción de alopecia (grado 1 o 2 permitido), neurotoxicidad (grado 1 o 2 permitido) o parámetros de la médula ósea (grado 1, 2 o 3 permitido).
- 35
- 40 Se requería un estado funcional de Karnofsky de al menos el 60 % y una esperanza de vida de al menos 3 meses. Los datos de laboratorio de detección requeridos se recopilaron dentro de las 5 semanas antes de la administración

del fármaco del estudio. Los sujetos con cualquier grado de neutropenia, trombocitopenia o anemia atribuida a la malignidad por el médico tratante fueron elegibles para inscribirse.

- 5 Los sujetos no eran elegibles si cumplían alguno de los siguientes criterios: linfoma activo conocido del sistema nervioso central; síndrome mielodisplásico de grado intermedio o alto, antecedentes de una neoplasia maligna no linfóide con excepciones limitadas, evidencia de una infección sistémica en curso, embarazo o lactancia, antecedentes o trasplante alogénico previo de células progenitoras de médula ósea o de órganos sólidos, o recepción de medicación en investigación dentro de los 21 días de ingreso al estudio. No se permitió la terapia actual con agentes que reducen la acidez gástrica.

Tratamiento

- 10 El tratamiento con entospletinib fue a una dosis de 800 mg dos veces al día durante ciclos de 28 días en ayunas. El ayuno se definió como la ausencia de alimentos o líquidos distintos del agua durante 2 horas antes y 1 hora después de la dosis.

Evaluaciones

- 15 Las visitas a la clínica, incluidas las pruebas de laboratorio y las mediciones farmacodinámicas, se programaron para el día 1 de cada ciclo de 28 días. Se recolectaron muestras de sangre para análisis farmacocinéticos de entospletinib el día 1 de cada ciclo de 28 días, los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y el día 15 del ciclo 2. Se realizaron visitas adicionales de monitoreo de seguridad los días 8, 15, y 22 del ciclo 1 y día 15 del ciclo 2.

- 20 Los procedimientos para evaluar la respuesta tumoral se realizaron cada 8 semanas durante las primeras 24 semanas en el estudio y luego cada 12 semanas posteriormente hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de otras terapias antitumorales, independientemente del número de ciclos o interrupciones de la dosis. Se usaron exploraciones CT o MRI para documentar los sitios de la enfermedad, identificar las lesiones diana y evaluar la respuesta y la progresión de la enfermedad. La determinación de la respuesta y la progresión se basó en un Taller internacional estandarizado sobre los criterios de CLL modificados por Cheson et al., (J. Clin. Oncol., 2012;30(23):2820-2822). Los hallazgos de un comité de revisión independiente se usaron para el análisis de la PFS y otros criterios de valoración del control tumoral.

- 25 Se recogió una biopsia de médula ósea y un aspirado con fines de confirmación para todos los sujetos que lograron una respuesta completa (CR) o para confirmar la sospecha de PD basándose únicamente en la disminución del recuento de plaquetas y/o hemoglobina. Las evaluaciones farmacodinámicas, incluidas las citocinas séricas y la fosforilación de proteínas en las células de CLL en circulación, ocurrieron antes de comenzar la terapia y en puntos de tiempo designados posteriormente.

Criterios de valoración

- 35 El criterio de valoración principal fue la tasa de PFS a las 24 semanas para los sujetos con CLL. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tolerabilidad, la tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DOR), el tiempo hasta la respuesta y la tasa de respuesta de los ganglios linfáticos. Las evaluaciones de seguridad, incluidos todos los datos de laboratorio anormales y los AE, se realizaron clasificando los valores de laboratorio y los AE según los criterios terminológicos comunes para AE versión 4.03 ([http://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20 manual %20- %20DMCC.pdf](http://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf)). Los criterios de valoración exploratorios incluyeron concentraciones plasmáticas del fármaco y biomarcadores farmacodinámicos.

Análisis estadístico

- 40 Se usó un enfoque bayesiano de revisión continua de datos para actualizar las estimaciones de las tasas de PFS a las 16 semanas (MCL y DLBCL) o 24 semanas (CLL y FL) y para evaluar la inutilidad con un tamaño máximo de 40 sujetos por cohorte. Se consideró que la cohorte había cruzado el límite de inutilidad si era muy probable (> 90 %) que la tasa de PFS fuera inferior a 0.2 dados los datos de resultados de eficacia disponibles a las 16 o 24 semanas.

- 45 La PFS se definió como el intervalo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa y se analizó usando métodos de Kaplan-Meier. Los hallazgos del Comité de Revisión Independiente (IRC) se consideraron primarios para los análisis de la PFS y otras respuestas de control tumoral. La ORR se definió como la proporción de sujetos que presentaron una CR o una respuesta parcial (PR). La DOR se definió como el tiempo desde que se logró la primera respuesta (CR o PR) hasta que la primera de las primeras documentaciones de la progresión definitiva de la enfermedad o la muerte por cualquier causa sea la primera. La tasa de respuesta de los ganglios linfáticos se definió como la proporción de sujetos que tenían una disminución del 50 % o más en la linfadenopatía, independientemente del recuento de linfocitos.

Resultados

Sujetos

5 Se inscribieron cuarenta y un sujetos con CLL en el y se incluyeron para el análisis de eficacia. Se incluyeron ciento cuarenta y cinco sujetos con CLL o NHL para el análisis de seguridad. Para los 41 sujetos con CLL, la mediana de edad fue de 73 años (intervalo 51-89 años), el 68 % eran hombres y la mediana del número de regímenes de tratamiento previo fue 2 (intervalo 1-8). Los tratamientos previos incluían anticuerpos anti-CD20 (97.6 %), agentes alquilantes (85.4 %; bendamustina [63.4 %]); y fludarabina (68.3 %). Diez sujetos (24.4 %) tenían características de riesgo muy alto (deleciones 17p/mutaciones TP53) y otros 17 sujetos (41.5 %) tenían características de alto riesgo (mutación NOTCH1 o SF3B1, o deleción 11q). Las razones más comunes para la interrupción del fármaco del estudio fueron la enfermedad progresiva y los AE (Tabla 4).

Tabla 4. Características de los sujetos con CLL al inicio del estudio y estado del estudio (N = 41)

Edad mediana (intervalo), año	73 (51-89)
Estadio Rai (% de sujetos)	
0	3 (7.3 %)
1 o 2	19 (46.3 %)
3 o 4	19 (46.3 %)
Extensión de CLL (% de sujetos)	
Anemia	
Cualquier grado	21 (51.2 %)
Grado ≥ 3	0
Neutropenia	
Cualquier grado	14 (34.1 %)
Grado ≥ 3	2 (4.9 %)
Trombocitopenia	
Cualquier grado	22 (53.7 %)
Grado ≥ 3	1 (2.4 %)
Mediana del recuento absoluto de linfocitos (intervalo), mm ³	30,070 (740-222,200)
Mediana de eliminación de creatinina estimada (intervalo), mL/min	63.8 (25.2-123.6)
Factores de riesgo genéticos (% de sujetos)	
Riesgo muy alto (deleción 17p o mutación TP53)	10 (24.4 %)
Alto riesgo (mutación NOTCH1 o SF3B1 o deleción 11q)	17 (41.5 %)
Riesgo bajo (ninguna de las mutaciones o deleciones anteriores)	12 (29.3 %)
Indeterminado	2 (4.9 %)
IGHV sin mutar	31 (75.6 %)
Tratamiento previo de CLL	
Mediana no. de regímenes (intervalo)	2 (1-8)
Fármacos (% de sujetos)	
Agentes anti-CD20	40 (97.6 %)
Rituximab	39 (95.1 %)
Ofatumumab	5 (12.2 %)
Agentes alquilantes	35 (85.4 %)
Bendamustina	26 (63.4 %)
Fármacos (% de sujetos)	
Fludarabina	28 (68.3 %)

Estado del estudio (%)	
Tratado	41
Fármaco del estudio continuado	19 (46.3 %)
Fármaco del estudio discontinuado	22 (53.7 %)
AEs	4 (8.8 %)
Enfermedad progresiva	14 (34.1 %)
Muerte	1 (2.4 %)
Decisión del investigador	2 (4.8 %)
Consentimiento retirado	1 (2.4 %)
Estudio discontinuado	22 (53.7 %)

IGHV indica variable de cadena pesada de inmunoglobulina.

Recibo del fármaco del estudio

- 5 En el momento de este análisis, la mediana de tiempo que los sujetos con CLL habían recibido entospletinib era de 32 semanas (intervalo intercuartílico [IQ], 15-42; intervalo simple, 1-53), y 22 sujetos (53.7 %) recibieron entospletinib durante 6 meses o más. Ocho sujetos (19.5 %) requirieron al menos una reducción de la dosis de la dosis inicial, seis sujetos (14.6 %) tuvieron su dosis reducida a 600 mg y dos sujetos (4.9 %) tuvieron la dosis reducida a 400 mg.

Eficacia

PFS.

- 10 La cohorte de CLL inscribió a 41 sujetos sin cruzar el límite de inutilidad con una mediana de seguimiento de 5.5 meses. El criterio de valoración principal de la PFS a las 24 semanas fue del 69.8 % (IQ del 95 %: 50.9 %, 82.6 %). Aún no se había alcanzado la mediana de PFS (IQ del 95 %: 7.7 meses, no alcanzado). El setenta y cinco por ciento de los sujetos tienen PFS de más de 5.4 meses (IQ del 95 %: 3.5, 8.3). Hubo 13 sujetos (31.7 %) con eventos, 12 (29.3 %) con progresión de la enfermedad y una muerte (2.4 %).

- 15 ORR en sujetos con CLL.

- La ORR fue del 56.1 % (IQ del 95 %: 39.7 %, 71.5 %), con 23 sujetos logrando una PR y ningún sujeto logrando una CR. Dieciocho sujetos (44 %) tenían enfermedad estable. Entre los sujetos con enfermedad estable, dos (4.9 %) lograron respuesta ganglionar (50 % de reducción en la suma de los productos de los diámetros [SPD]) con linfocitosis persistente. Uno (2.4 %) tenía enfermedad progresiva y 2 sujetos (5 %) no se sometieron a una evaluación posterior al inicio (uno falleció y uno retiró el consentimiento antes de la evaluación). No hubo diferencias significativas en la ORR dentro de los subgrupos, incluido el sexo, la edad y el número de terapias previas, el estado de la mutación del IGHV o el estado de la delección 17p/mutación TP53, aunque se observó una tendencia estadísticamente insignificante hacia una tasa de respuesta más baja en la delección 17P/mutación TP53. Quince de los 23 sujetos que respondieron (65.2 %) tuvieron una PR en la primera evaluación post-inicial (programada para la semana 8).

- 25 DOR en sujetos con CLL.

Entre los 23 sujetos que respondieron, la mediana de DOR aún no se ha alcanzado (IQ del 95 %: 5.8 meses, no alcanzado). El setenta y cinco por ciento de los sujetos tienen DOR por más de 6.5 meses (IQ del 95 %: 3.4 meses, no alcanzado).

Respuesta de los ganglios linfáticos en sujetos con CLL.

- 30 De 39 sujetos evaluables que tenían al menos una evaluación post-inicial, el 94.5 % logró una reducción de la adenopatía: el 61.5 % (IQ del 95 %: 44.6 %, 76.6 %) de los sujetos lograron al menos una disminución del 50 % en la SPD desde el inicio y el 33 % tuvo una disminución de menos del 50 % en la SPD desde el inicio.

El recuento absoluto medio de linfocitos en los sujetos aumentó de 50,090 a 72,980 linfocitos por microlitro el día 8 y luego disminuyó, volviendo al inicial en aproximadamente 3 meses y luego disminuyendo más.

- 35 Seguridad

El análisis de seguridad incluye todos los sujetos tratados (N = 145) en cada cohorte del estudio, incluidos aquellos con CLL, FL, linfoma linfoplasmocitoide/SLL/linfoma de zona marginal, MCL o DLBCL. De todos los sujetos tratados, el 94.5 % tenía al menos un AE. Los AE no hematológicos emergentes del tratamiento que ocurren en el 15 % o más en cualquier grado de todos los sujetos, los AE graves que ocurren en al menos el 2 % y las anomalías comunes de

laboratorio se informan en la tabla 2. Los AE más comunes fueron fatiga y alteraciones gastrointestinales. La mayoría de los AE fueron de grado 2 o inferiores.

Se informó fatiga de grado 3 en 10 sujetos (6.9 %), náuseas de grado 3 en cinco sujetos (3.4 %) y disnea de grado 3 en nueve sujetos (6.2 %). Un sujeto (0.7 %) experimentó erupción de grado 4, dos sujetos (1.4 %) tuvieron erupción de grado 3 y dos sujetos (1.4 %) tuvieron erupción de grado 2.

Cuarenta y cinco sujetos (31.0 %) experimentaron un AE grave emergente del tratamiento, el más común de los cuales incluyó disnea (n = 5), neumonía (n = 5), neutropenia febril (n = 4) y pirexia. (n = 4). Veintidós sujetos (15.2 %) experimentaron un AE emergente del tratamiento que llevó a la suspensión del fármaco del estudio, incluido un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT; n = 3), fatiga (n = 3) y dolor de cabeza (n = 3).

Las anomalías de laboratorio comunes informadas para cualquier sujeto inscrito en el ensayo se enumeran en la tabla 5. Se permitió que los sujetos se inscribieran en el estudio si tenían citopenias debido a CLL. Las citopenias emergentes del tratamiento se definieron como una citopenia que empeoró en el período desde la primera dosis del tratamiento del estudio hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. Se notificó neutropenia de grado 3 o superior en 21 sujetos (14.5 %) y anemia de grado 3 o superior en 11 sujetos (7.6 %). Se produjeron elevaciones reversibles de ALT/AST de grado 3 o 4 en 21 de 145 sujetos (14.5 %), 10 de los cuales ocurrieron a las 6 semanas (primer y tercer cuartil de 4.1 y 6.1 semanas, respectivamente; todos los eventos menos uno ocurrieron a las 10 semanas); 12 de 21 sujetos (57.1 %) reanudaron después de la interrupción sin más eventos; uno permaneció en interrupción; siete interrumpieron debido a otras razones mientras se suspendía entospletinib; y uno se retiró debido a la elevación de ALT/AST.

Tabla 5. AE emergentes del tratamiento y anomalías de laboratorio (N = 145)

AE (al menos 15 % de AE no hematológicos en cualquier grado)	Cualquier grado, n (%)	Al menos grado 3, n (%)
Fatiga	75 (51.7)	10 (6.9)
Náusea	58 (40)	5 (3.4)
Diarrea	50 (34.5)	1 (0.7)
Estreñimiento	35 (24.1)	2 (1.4)
Disminución del apetito	35 (24.1)	1 (0.7)
Dolor de cabeza	33 (22.8)	1 (0.7)
Pirexia	31 (21.4)	3 (2.1)
Mareo	30 (20.7)	1 (0.7)
Tos	28 (19.3)	1 (0.7)
Insomnio	23 (15.9)	0
AE grave (al menos 2 %)	Cualquier grado, n (%)	
Disnea	5 (3.4)	
Neumonía	5 (3.4)	
Neutropenia febril	4 (2.8)	
Pirexia	4 (2.8)	
Anemia	3 (2.1)	
Dolor de espalda	3 (2.1)	
Dolor en el pecho	3 (2.1)	
Deshidratación	3 (2.1)	
Anormalidad de laboratorio	Cualquier grado, n (%)	Al menos grado 3, n (%)
Neutropenia	47 (32.4)	21 (14.5)
Anemia	54 (37.2)	11 (7.6)
Trombocitopenia	10 (6.9)	4 (2.8)
Bilirrubina total	45 (31.0)	6 (4.1)

ALT aumentado	54 (37.2)	20 (13.8)
AST aumentado	49 (33.8)	18 (12.4)

AST indica aspartato aminotransferasa.

Farmacocinética y farmacodinámica

5 Los parámetros de exposición farmacocinética plasmática de entospletinib medios (% coeficiente de variación) fueron los siguientes: C_{max} : 1490 (38 %) ng/mL, AUC_{tau} : 15,500 (40 %) ng/h/mL y C_{trough} : 1100 (44 %) ng/mL. En general, entospletinib C_{trough} estuvo muy por encima de la concentración de respuesta media máxima (EC_{50}) *in vitro*, en sangre completa, para la inhibición de Syk (314 ng/mL).

10 Se observaron reducciones significativas en los niveles séricos de quimiocinas CCL3 y CCL4 inducidas por BCR en sujetos en la primera evaluación en los días 8 y 29 de tratamiento (P nominal <0.0001). Los niveles séricos de CCL22 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) también se inhibieron en los días 8 y 29 de terapia (P nominal <0.0001).

Discusión

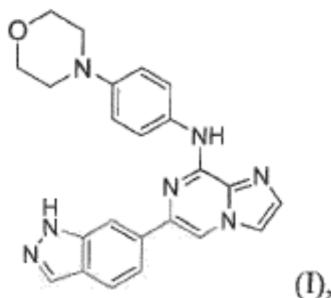
15 Se muestra la eficacia preliminar de entospletinib disponible por vía oral en sujetos con CLL en recaída y refractaria y la seguridad en una cohorte más grande de pacientes con diversas histologías de NHL además de CLL. Este estudio de fase 2 multicéntrico, de un solo brazo, demostró que entospletinib se tolera bien y demuestra actividad clínica en sujetos con CLL en recaída.

20 Con una mediana de seguimiento de 5.5 meses, aún no se había alcanzado la mediana de PFS; el 69.8 % de los pacientes estaban vivos y sin progresión de la enfermedad a las 24 semanas, el criterio de valoración principal de este estudio. La actividad de entospletinib se compara favorablemente con una población de sujetos con CLL con una mediana de edad similar y terapias previas tratadas con rituximab en monoterapia que tenían una PFS a las 24 semanas del 46 % (Furman et al., N. Engl. J. Med. 2014;370(11):997-1007). Además, este estudio observó una ORR del 56.1 % con 2 sujetos adicionales (4.9 %) con una respuesta ganglionar con linfocitosis persistente, un comportamiento clínico observado con otros agentes que interrumpen la señalización de BCR. El entospletinib fue bien tolerado con AE gastrointestinales leves (náuseas, diarrea, estreñimiento, dispepsia) que se presentaron con mayor frecuencia y dieron como resultado una reducción o interrupción de la dosis en el 7.6 % y el 14.5 % de todos los sujetos tratados (N = 145), respectivamente. Se produjo una elevación reversible de las transaminasas de grado 3/4 en el 14.5 % y neutropenia de grado 3/4 en el 14.5 %. Dieciocho (12.4 %) sujetos murieron durante el estudio, 13 debido a la progresión de la enfermedad y cinco debido a AE, ninguno atribuido por el investigador a entospletinib. En la cohorte de CLL, tres sujetos murieron durante el estudio (dos de estos sujetos murieron después de suspender el fármaco del estudio); uno por sepsis y dos por enfermedad progresiva.

30 Los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de entospletinib fueron consistentes con datos previos (Ramanathan S, Di Paolo JA, Doan T, Burge D. Single and multiple dose-ranging evaluation of safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GS-9973, a novel pSYK inhibitor. Poster presented at: American Association for Cancer Research; April 2013; Washington, DC.), y las exposiciones plasmáticas logradas correspondían a una farmacodinámica y una eficacia sólidas. La reducción de los niveles en circulación de CCL3 y CCL4 proporciona pruebas de la inhibición por fármacos *in vivo* de la señalización de BCR en CLL. Esto es coherente con el modelo propuesto en el que la señalización de Syk facilita la retención de linfocitos malignos dentro de los tejidos linfoides secundarios protectores.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el sujeto es un ser humano que tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas.
- 10 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en la reivindicación 1, en el que:
- el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es la única terapia contra el cáncer administrada al sujeto; y
- el sujeto es un ser humano que es (i) refractario a al menos un tratamiento contra el cáncer, o (ii) tiene una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o una combinación de los mismos.
- 15 3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en la reivindicación 1, en el que:
- el sujeto es un ser humano que no se está sometiendo a ningún otro tratamiento contra el cáncer; y
- el sujeto es (i) refractario a al menos un tratamiento contra el cáncer, o (ii) tiene una recaída después del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o una combinación de los mismos.
- 20 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sujeto tiene una delección 17p, una mutación TP53 o una combinación de los mismos; y/o en el que el sujeto tiene una mutación NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de las mismas.
- 25 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sujeto no se somete a ningún otro tratamiento contra el cáncer usando uno o más inhibidores de PI3K.
6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sujeto es refractario a al menos un tratamiento contra el cáncer; o en el que el sujeto tiene una recaída después del tratamiento con al menos un tratamiento contra el cáncer.
- 30 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto de fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto dos veces al día; o en el que se administran al sujeto aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dos veces al día.
- 35 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:
- el sujeto tiene una delección 17p, una mutación TP53 o una combinación de las mismas; y
- aproximadamente 800 mg del compuesto de fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran al sujeto dos veces al día.
- 40 9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el cáncer es una neoplasia maligna hematológica, leucemia o linfoma.

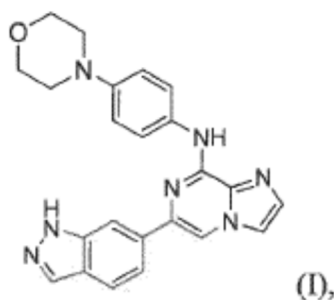
10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en la reivindicación 9, en el que el cáncer es una leucemia y la leucemia es una leucemia linfocítica crónica (CLL).

11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en la reivindicación 9, en el que el cáncer es un linfoma y el linfoma es un linfoma no Hodgkin (NHL).

5 12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en la reivindicación 11, en el que el NHL se selecciona del grupo de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma linfoplasmacítico (LPL) y linfoma de zona marginal (MZL).

10 13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma linfoplasmacítico (LPL) y linfoma de zona marginal (MZL).

15 14. Una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en el que el sujeto es un ser humano que tiene una delección 17p, una mutación TP53, una mutación NOTCH 1, una mutación SF3B1, una delección 11q o cualquier combinación de los mismos, la composición que comprende una
20 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o la composición farmacéutica para su uso en un método como se define en
25 la reivindicación 14, en el que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I se selecciona del grupo de hidrocloreto, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato, malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, mesilato, p-toluensulfonato, 2-hidroxiethylsulfonato, benzoato, salicilato, sales de estearato y alcanoato.

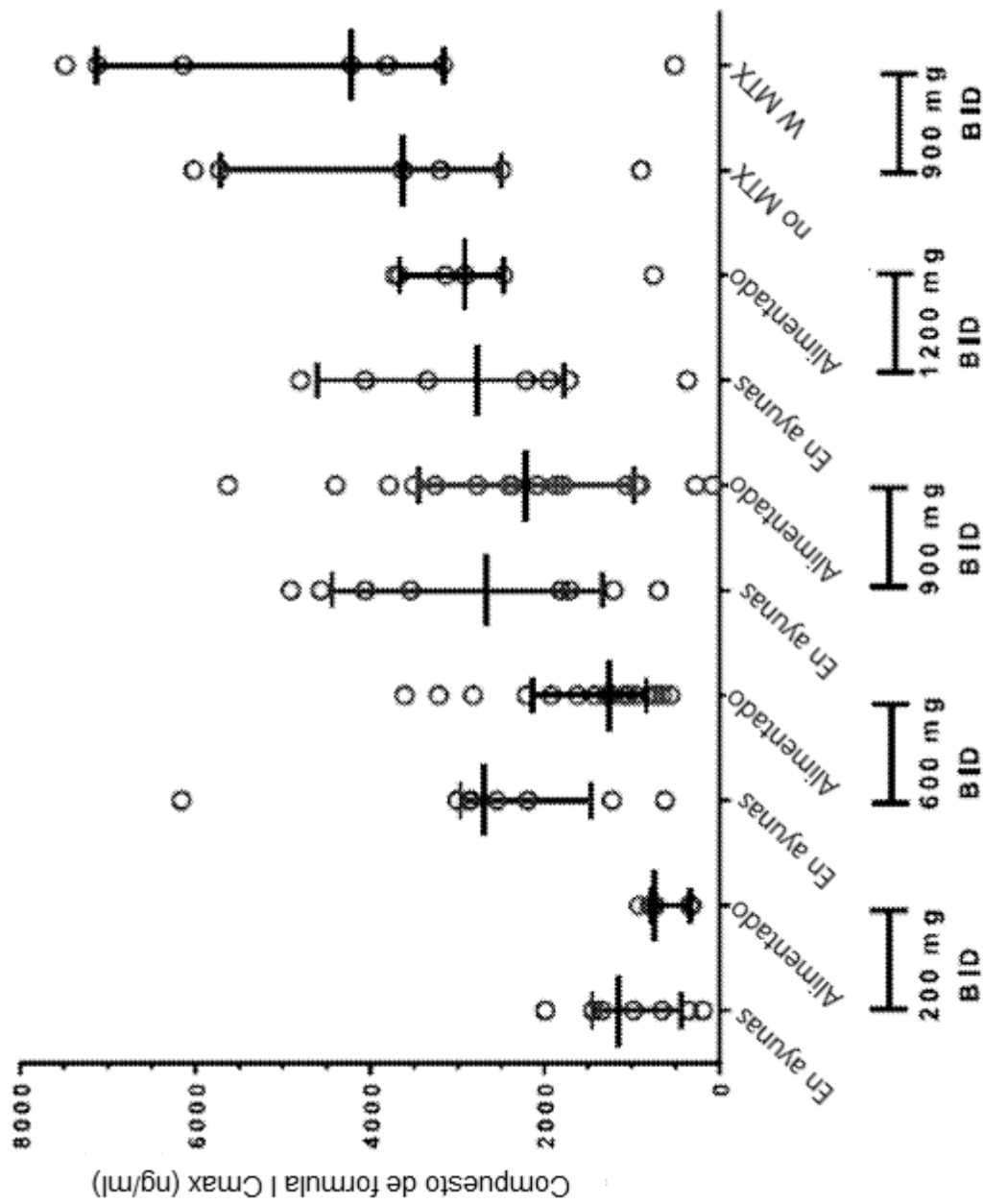
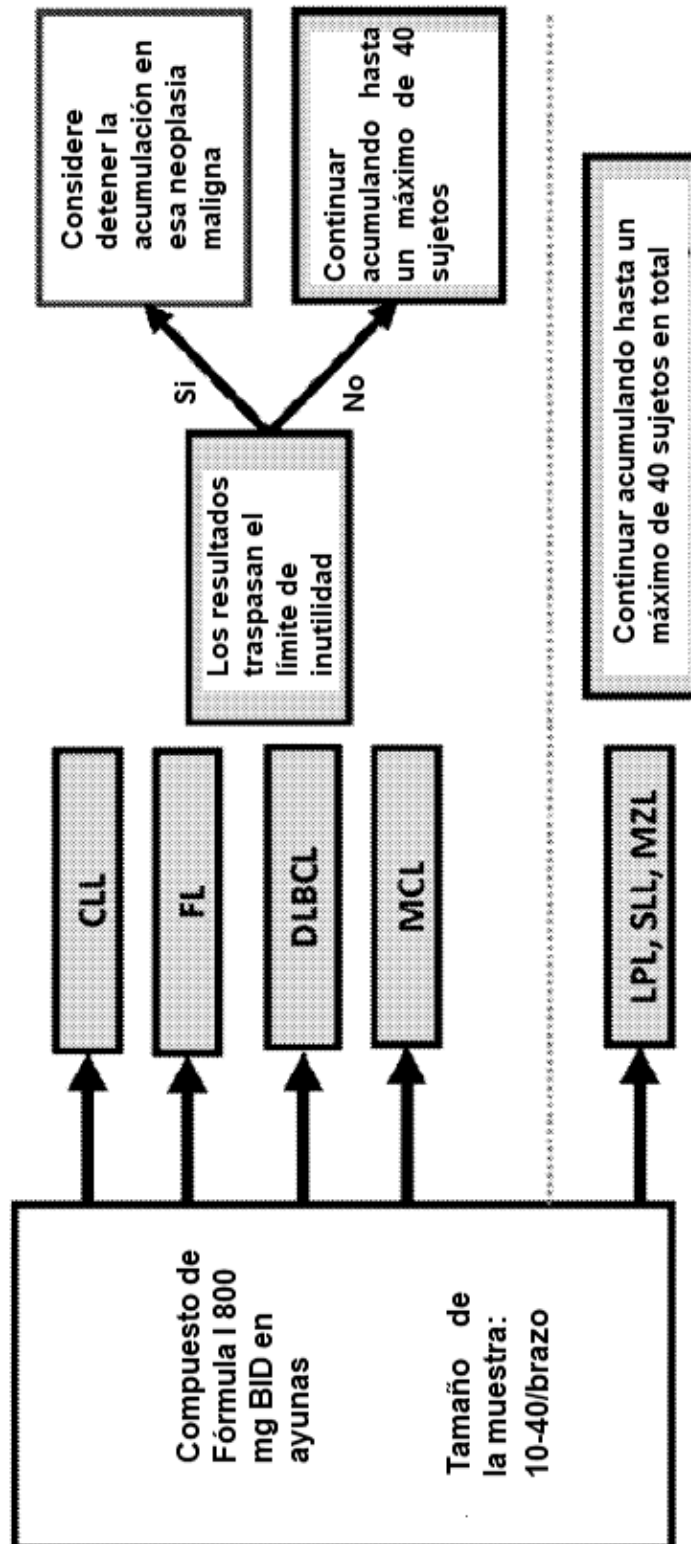
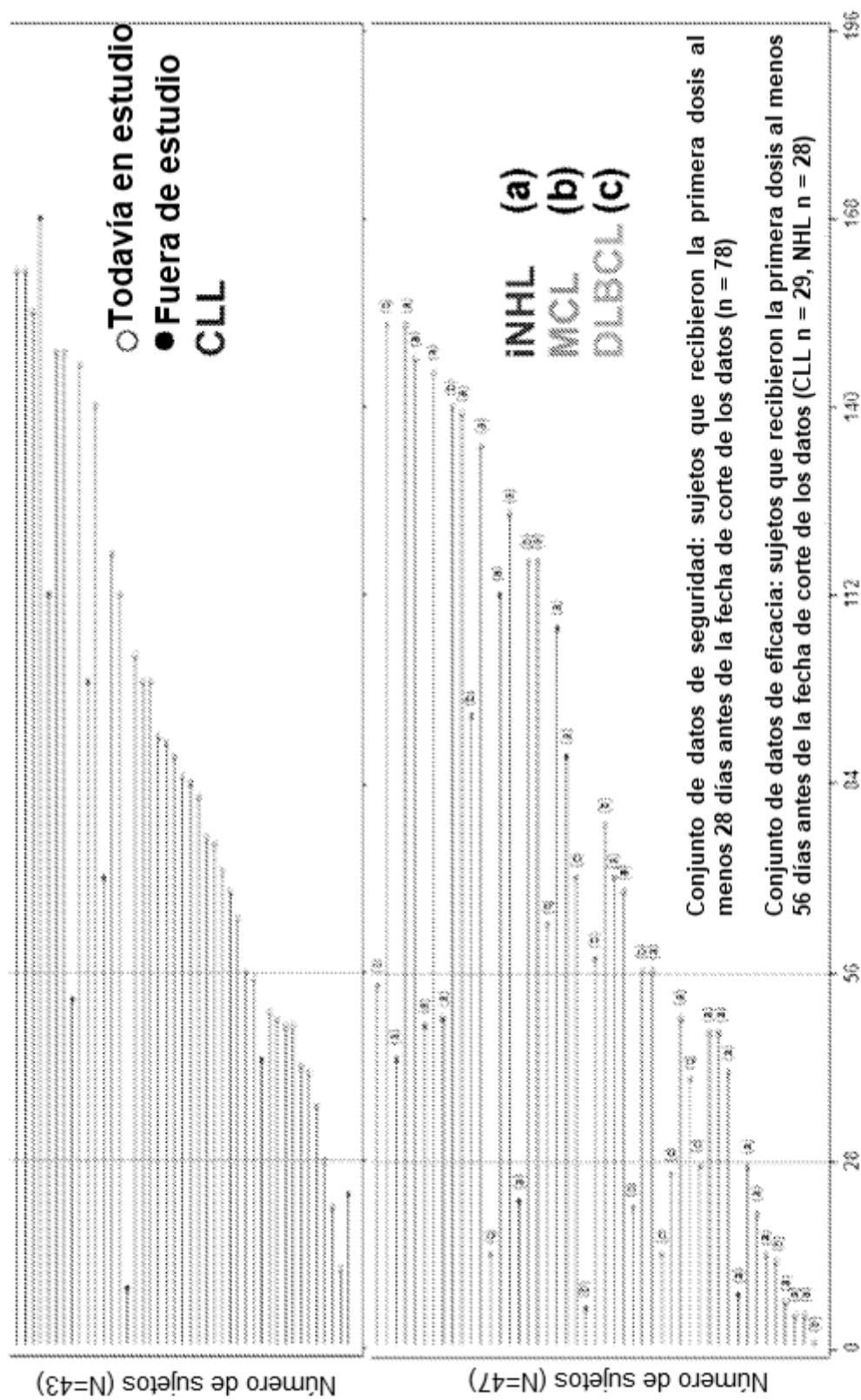
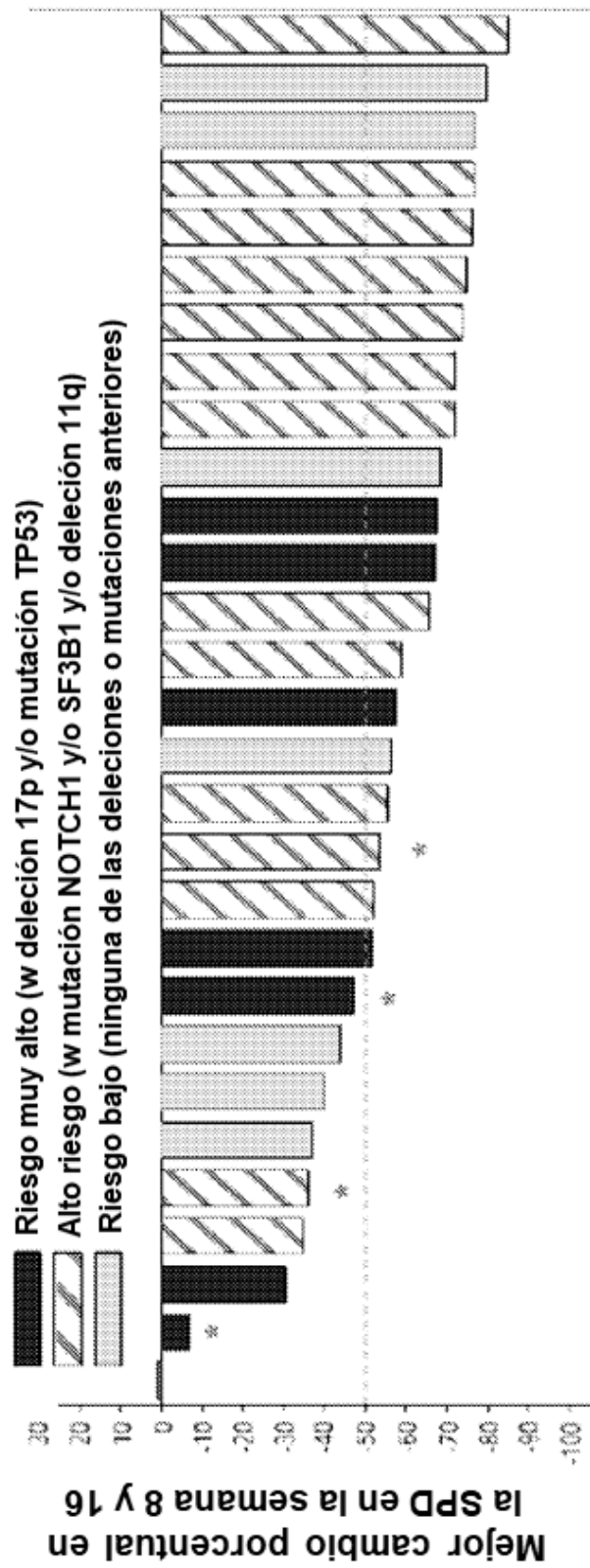


FIG. 1

**FIG. 2**

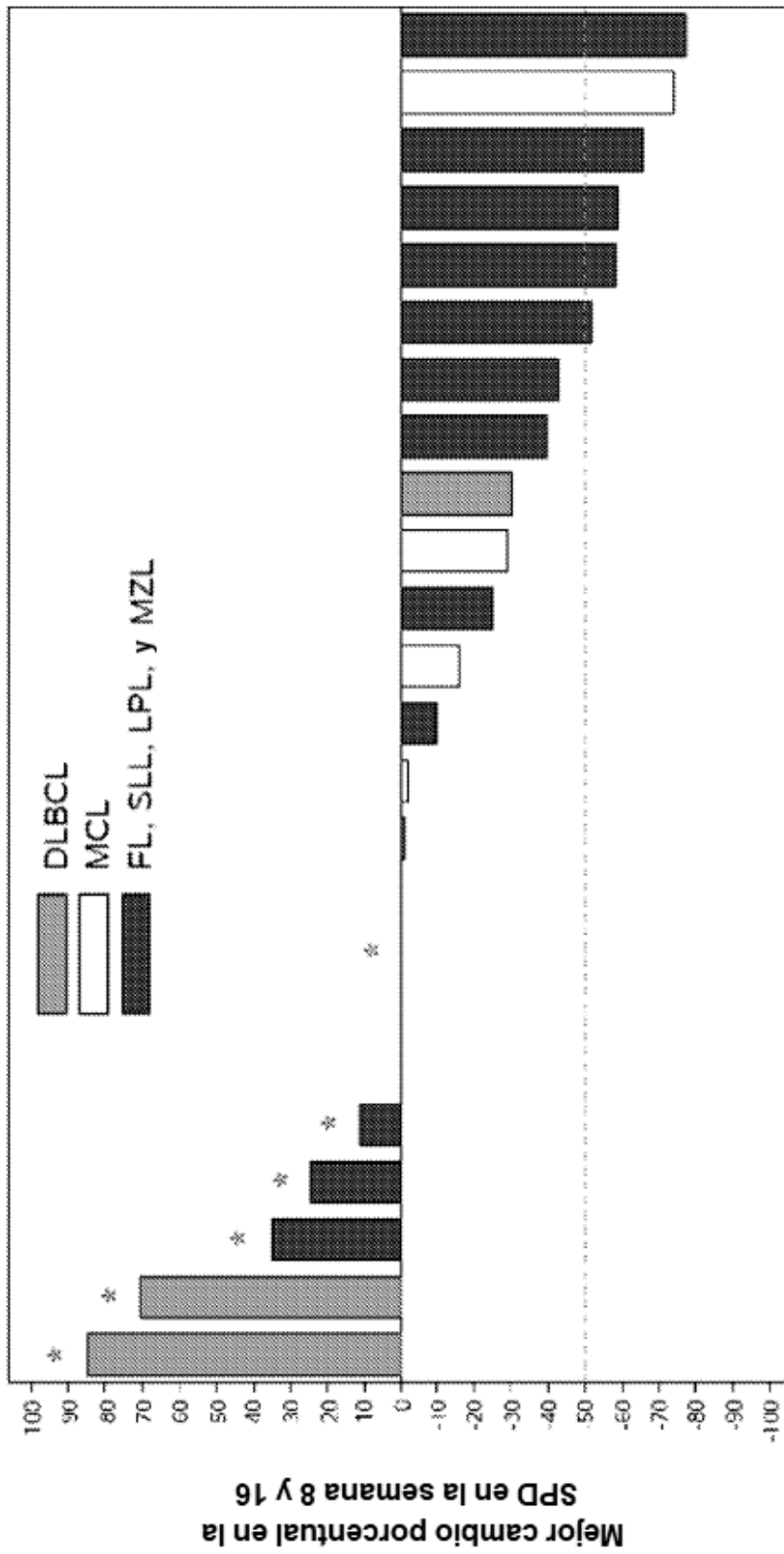
**FIG. 3**



69.0% tasa de respuesta ganglionar

* Evaluación general de enfermedad progresiva

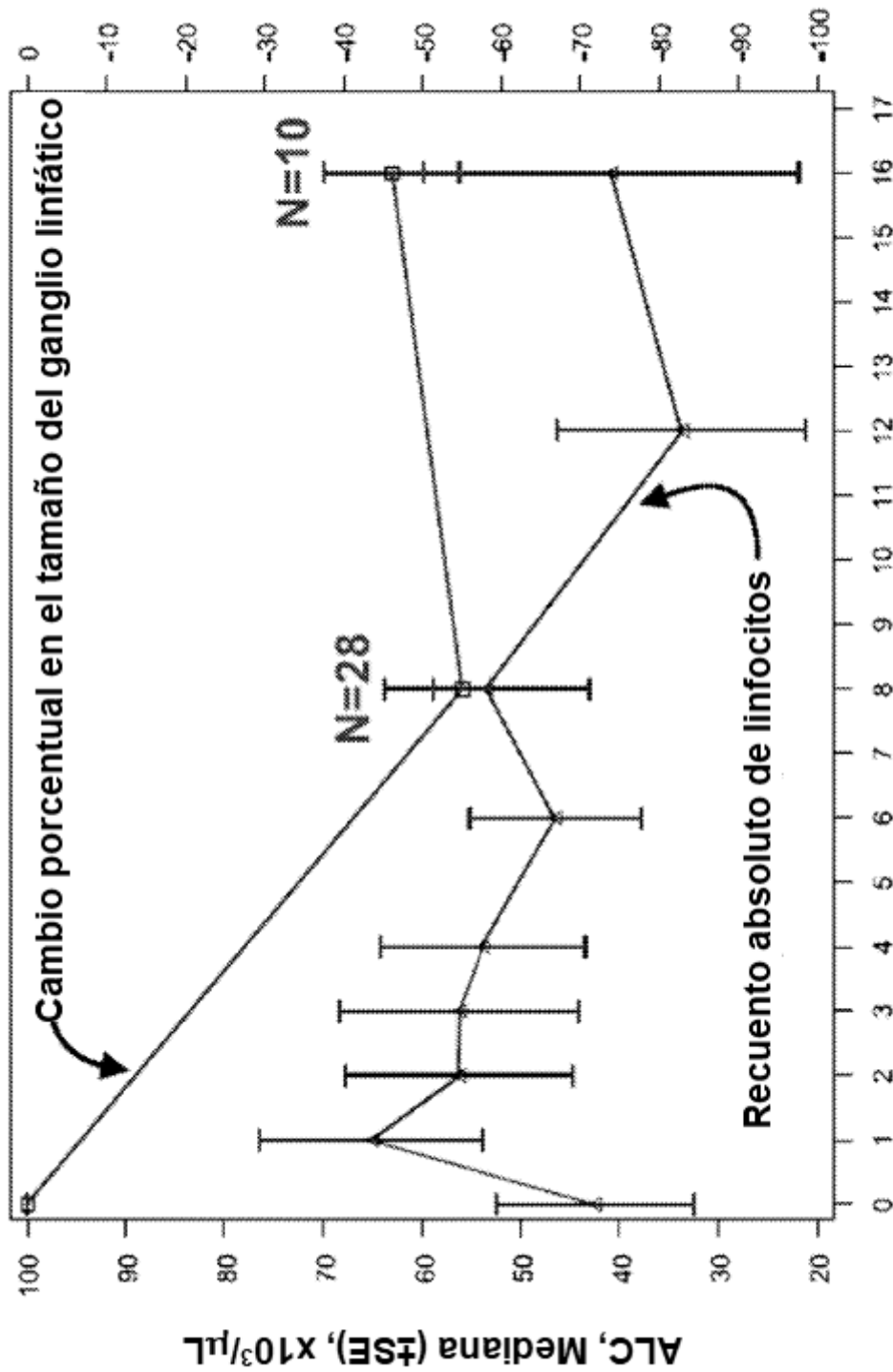
FIG. 4



* Evaluación general de enfermedad progresiva

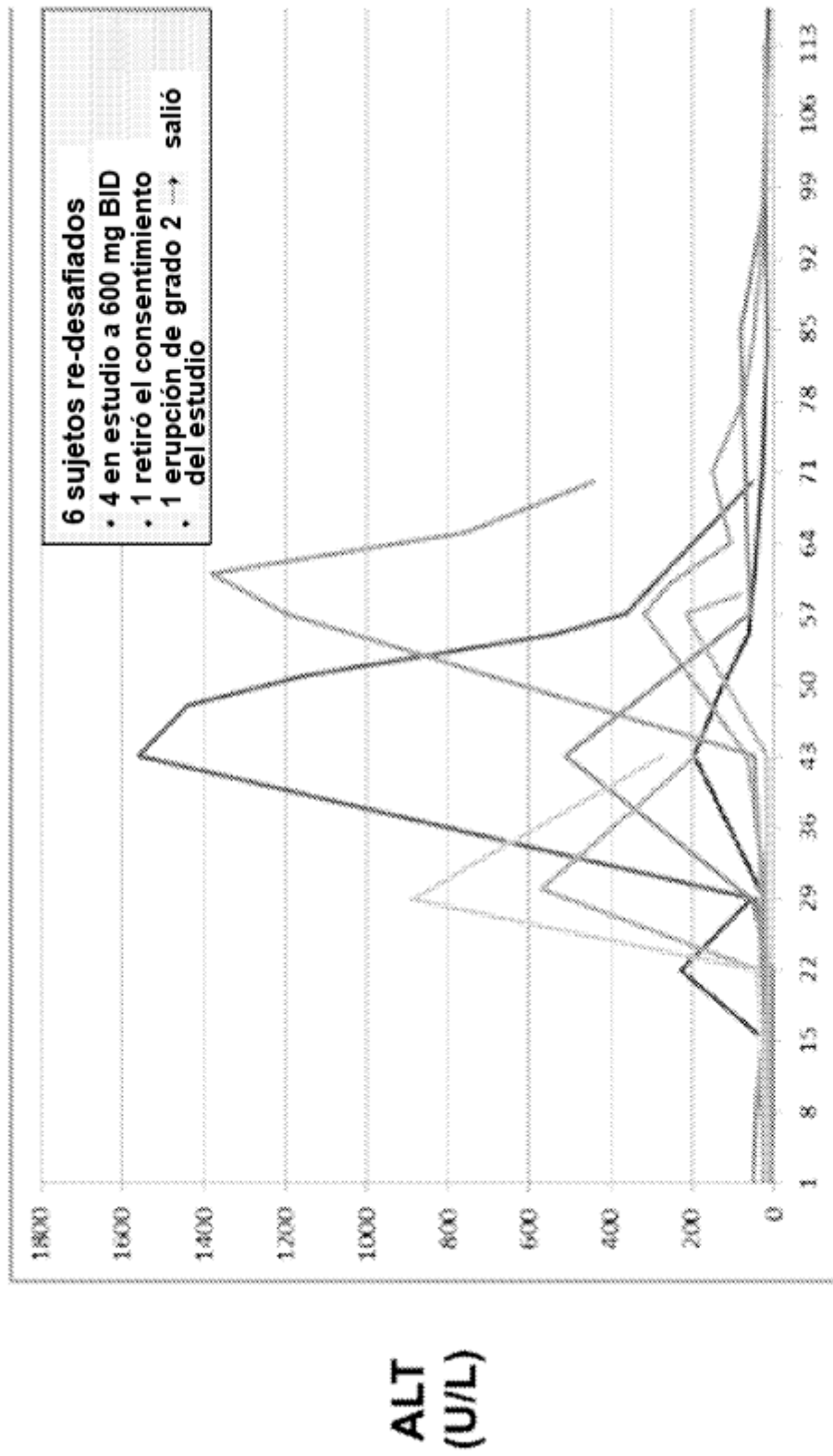
FIG. 5

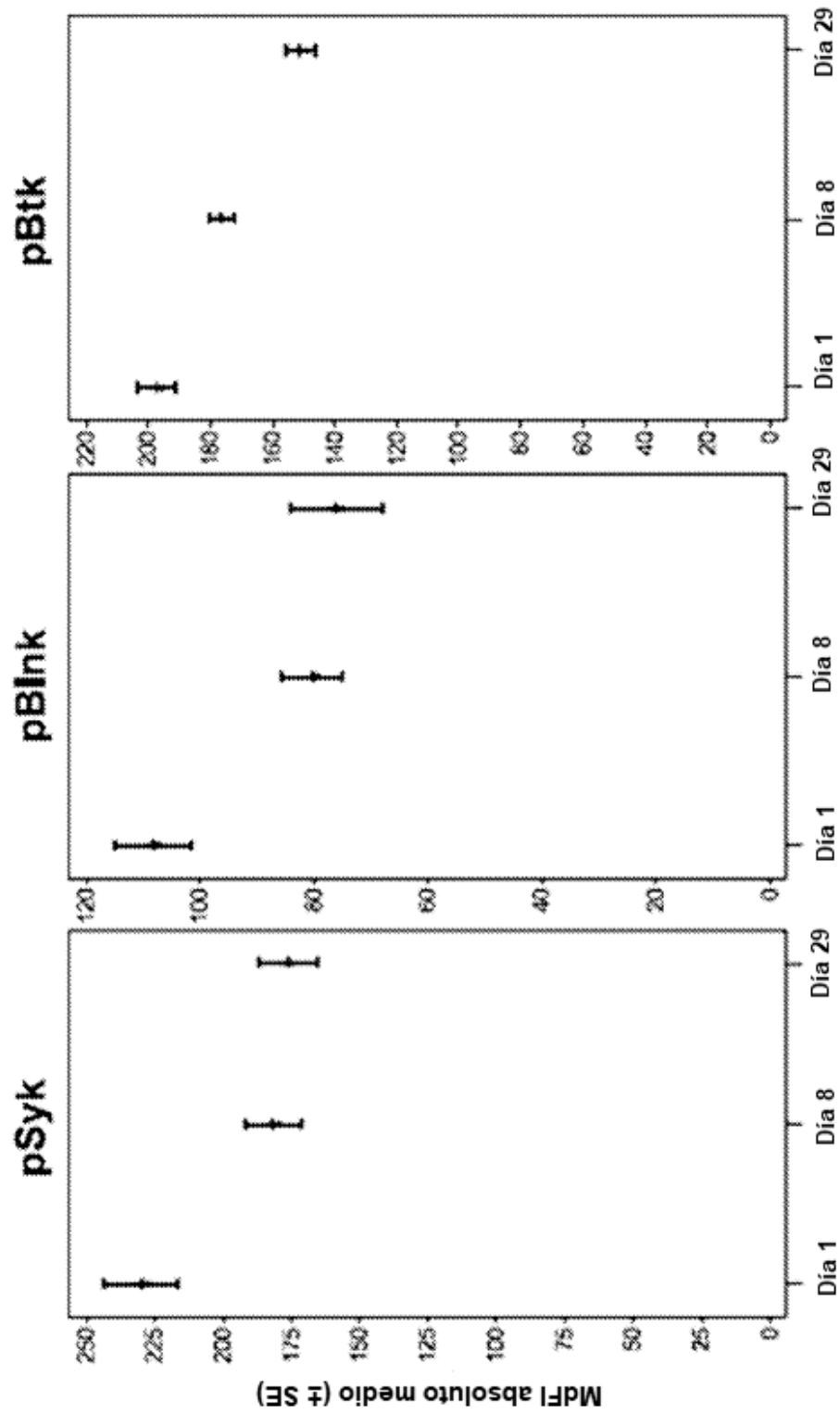
% de cambio en la SPD desde el inicio, media ($\pm$ SE)



Semanas desde la primera dosis

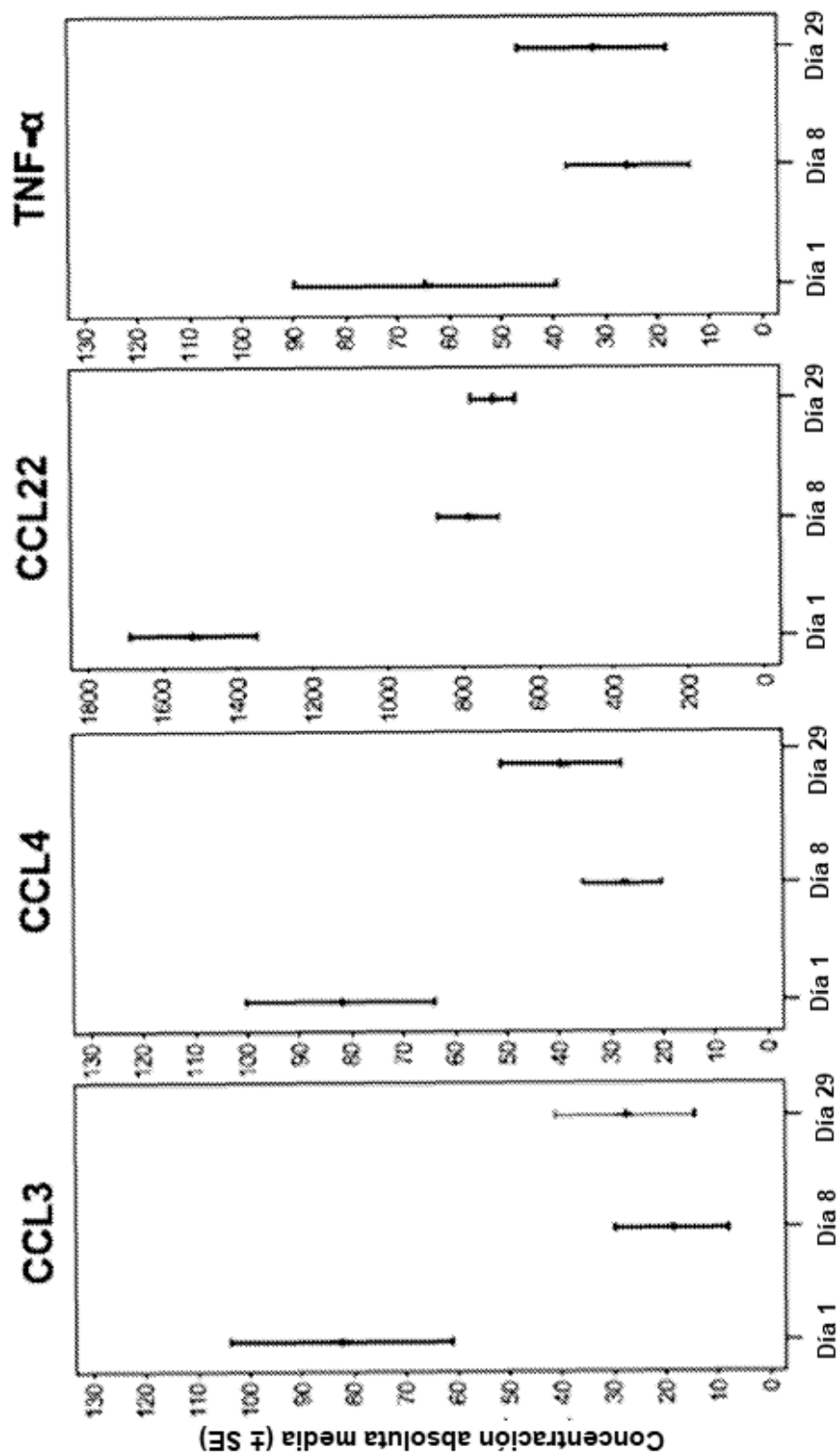
FIG. 6





*Media (± SE) de pSyK, pBlnk y pBtk a lo largo del tiempo

FIG. 8



* Media (± SE) de CCL3, CCL4, CCL22 y TNF-α a lo largo del tiempo

FIG. 9