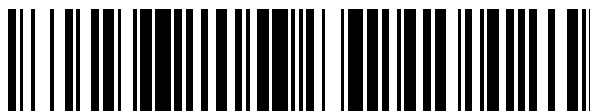


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 860 693**

51 Int. Cl.:

C07D 235/30 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2016 PCT/EP2016/067477**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017 WO17016992**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2016 E 16741332 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2021 EP 3328837**

54 Título: **Inhibidor de isocitrato deshidrogenasa IDH1 R132H mutada**

30 Prioridad:

27.07.2015 EP 15178419

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

05.10.2021

73 Titular/es:

**DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS
(100.0%)
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

SCHIRMER, HEIKO

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 860 693 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

Inhibidor de isocitrato deshidrogenasa IDH1 R132H mutada

5 **[0001]** La presente invención se refiere al aducto ácido (2E)-but-2-enodioico - ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico (1:4), métodos para preparar este aducto, composiciones farmacéuticas que comprenden este aducto y también el uso de este aducto para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad.

10 **Introducción**

[0002] Ácido 3-(2-anilino-1-ciclohexil-1H-bencimidazol-5-il)propanoico se describe en la especificación publicada WO2015/121210 (A1) como un inhibidor de la isocitrato deshidrogenasa IDH1 R132H mutada.

15 **[0003]** IDH1 R132H está implicada en diversos procesos celulares tales como el ciclo de citrato, metabolismo de los lípidos, los procesos de reparación tales como metilación de histonas y metilación de ADN (Prensner, JR y Chinnaiyan, AM: Metabolism deshinged: IDH mutations in cancer, Nature Medicine 2011, 17, 291-293). La inhibición de la mutación IDH1 representa una terapia prometedora en el tratamiento de tumores.

20 El documento WO/2010151441 describe compuestos de 2-(fenilamino)-bencimidazol y su uso en el tratamiento del cáncer. Basándose en el estado de la técnica, el objetivo consistía en proporcionar inhibidores muy potentes de la isocitrato deshidrogenasa IDH1 R132H mutada, que pudieran usarse para el tratamiento de una enfermedad del cuerpo humano y/o animal, en particular para el tratamiento de tumores.

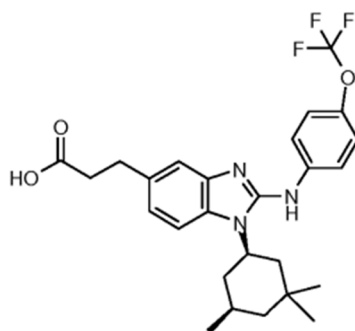
25 **Descripción de la invención**

[0004] La presente invención se refiere a ácido (2E)-but-2-enodioico - ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico (1:4), también denominado en lo sucesivo aducto o aducto según la invención.

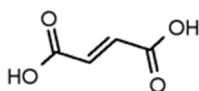
30 **[0005]** Esto toma la forma de un aducto que comprende una molécula de ácido fumárico a cuatro moléculas de ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico.

[0006] La fórmula estructural de los constituyentes individuales se muestran a continuación:

35 Ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico



50 ácido (2E)-but-2-enodioico (ácido fumárico)



[0007] Se ha encontrado, sorprendentemente, que este aducto tiene una mayor biodisponibilidad en comparación con el ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico libre.

60 **[0008]** Mientras tanto, las investigaciones realizadas por cristalografía de rayos X han sido capaces de demostrar que el aducto es una sal, es decir, es el resultado de la transferencia de protones a partir del ácido fumárico para el ácido 3-(2-anilino-1-ciclohexil-1H-bencimidazol-5-il)propanoico.

[0009] El aducto está preferiblemente presente en forma cristalina.

[0010] La presente invención también se refiere a una forma cristalina del ácido (2E)-but-2-enodioico - ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico (1:4), que se caracteriza por máximos en la difractograma de rayos X en los siguientes 2 ángulos theta: 5,4, 6,8, 10,2, 10,3, 10,8, 11,1, 16,8, 21,6.

5 **[0011]** La presente invención también se refiere a una forma cristalina de ácido (2E)-but-2-enodioico - ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico (1:4), que se caracteriza por máximos en el espectro Raman en los siguientes números de onda (los valores están en unidades de cm^{-1}): 3088, 3047, 2934, 2910, 2874, 2771, 2717, 1658, 1632, 1615, 1521, 1463, 1451, 1420, 1338, 1306, 1294, 1277, 1245, 1198, 1184, 1167, 1155, 1127, 1109, 1077, 1049, 1018, 979, 961, 943, 922, 908, 877, 866, 839, 817, 789, 767, 714, 700, 685, 646, 631, 613, 568, 517, 503, 450, 438, 416, 388, 358, 339, 330, 102.

10 **[0012]** El aducto de acuerdo con la invención se puede preparar por disolución de ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico en isopropanol con un exceso (basado en la relación molar de los constituyentes del aducto) de ácido (2E)-but-2-enodioico. Se da preferencia a una relación molar de 0,3 a 0,8 partes de ácido (2E)-but-2-enodioico con respecto a 1 parte de ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico, prefiriéndose especialmente el uso de 0,5 partes de ácido (2E)-but-2-enodioico con respecto a 1 parte ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico.

20 **[0013]** En separar por destilación el isopropanol, el aducto se separa por cristalización y se puede aislar.

[0014] La presente invención proporciona además un método para preparar el aducto de acuerdo con la invención.

25 **[0015]** El método comprende las etapas de

- introducir ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il)propanoico y ácido (2E)-but-2-enodioico en isopropanol, en donde para 1 mol de ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico, se utilizan 0,3 a 0,8 moles de ácido (2E)-but-2-enodioico,
- calentar la mezcla con agitación hasta el punto de ebullición para obtener una solución transparente,
- cristalizar en ácido (2E)-but-2-enodioico - ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico (1:4), preferiblemente concentrando la solución.

35 **[0016]** Ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1 R,5R) 3,3,5-trimetilciclohexil]-1 H-benzimidazol-5-il)propanoico se puede preparar de forma análoga al método descrito en el documento WO2010/151441 para 4-(1-ciclopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)-N-hidroxibenzamida. Otro método mejorado se describe con más detalle a continuación.

40 **[0017]** Ácido fumárico está comercialmente disponible.

[0018] El aducto de acuerdo con la invención puede existir en la forma de variantes isotópicas. Por tanto, la invención comprende una o más variantes isotópicas del aducto según la invención, en particular, aductos que contienen deuterio.

45 **[0019]** El término "variante isotópica" se define como una sustancia con una fracción no natural de uno o más isótopos de los cuales se constituye una sustancia tal.

50 **[0020]** Se entiende que la expresión "fracción no natural" significa una fracción de tal isótopo superior a su frecuencia natural. Las frecuencias naturales de los isótopos a emplear a este respecto se pueden encontrar en "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem, 70 (1), 217-235, 1998.

55 **[0021]** Los ejemplos de tales isótopos son estables e isótopos radiactivos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I y ^{131}I .

[0022] El aducto de acuerdo con la invención muestra un espectro útil imprevisible de actividad farmacológica y farmacocinética.

60 **[0023]** Por tanto, es adecuado para uso como un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

65 **[0024]** La eficacia farmacéutica del aducto de acuerdo con la invención como inhibidor de IDH1 R132H se puede explicar por el efecto del ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1 R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico presente.

[0025] La presente descripción proporciona además el uso del producto de adición según la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, especialmente para el tratamiento de tumores.

5 **[0026]** La presente invención proporciona además el aducto de acuerdo con la invención para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de tumores.

[0027] La presente invención proporciona además el uso del producto de adición según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente para el tratamiento de tumores.

10 **[0028]** La presente divulgación proporciona además un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, especialmente para el tratamiento de tumores, utilizando una cantidad farmacéuticamente eficaz del aducto de acuerdo con la invención.

15 **[0029]** Los tumores sólidos que pueden tratarse de acuerdo con la invención son, por ejemplo, tumores de mama, el tracto respiratorio, el cerebro, los órganos reproductivos, el tracto gastrointestinal, el tracto urogenital, el ojo, el hígado, la piel, la cabeza y el cuello, la glándula tiroides, la glándula paratiroidea, los huesos y el tejido conectivo y metástasis de estos tumores.

20 **[0030]** Los tumores hematológicos que pueden tratarse son, por ejemplo,

- mielomas múltiples,
- linfomas o
- leucemias.

25 **[0031]** Los tumores de mama que pueden ser tratados son, por ejemplo:

- carcinomas de mama con receptores hormonales positivos
- carcinomas de mama con el estado del receptor de la hormona negativa
- 30 - carcinomas de mama positivos Her-2
- receptor de la hormona y carcinomas de mama negativas Her-2
- carcinomas de mama asociados con BRCA
- carcinomas de mama inflamatorios.

35 **[0032]** Los tumores del tracto respiratorio que pueden tratarse son, por ejemplo,

- carcinomas bronquiales de células no pequeñas como, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y
- carcinomas bronquiales de células pequeñas.

40 **[0033]** Los tumores del cerebro que pueden tratarse son, por ejemplo,

- gliomas,
- glioblastomas,
- astrocitomas,
- 45 - meningiomas y
- meduloblastomas.

[0034] Los tumores de los órganos reproductores masculinos que pueden tratarse son, por ejemplo:

- 50 - carcinomas de próstata,
- tumores epididimarios malignos
- tumores testiculares malignos y
- carcinomas de pene.

55 **[0035]** Los tumores de los órganos reproductores femeninos que pueden ser tratados son, por ejemplo:

- carcinomas de endometrio
- carcinomas de cuello uterino
- carcinomas de ovario
- 60 - carcinomas vaginales
- carcinomas vulvares

[0036] Los tumores del tracto gastrointestinal que pueden ser tratados son, por ejemplo:

- 65 - carcinomas colorrectales
- carcinomas anales

- carcinomas de estómago
- carcinomas de páncreas
- carcinomas de esófago
- 5 - carcinomas de vesícula biliar
- carcinomas del intestino delgado
- carcinomas de glándulas salivales
- tumores neuroendocrinos
- tumores del estroma gastrointestinal

10 **[0037]** Los tumores del tracto urogenital que pueden ser tratados son, por ejemplo:

- carcinomas de vejiga urinaria
- carcinomas de células renales
- 15 - carcinomas de la pelvis renal y del tracto urinario inferior

20 **[0038]** Los tumores del ojo que pueden tratarse son, por ejemplo:

- retinoblastomas
- melanomas intraoculares

25 **[0039]** Los tumores del hígado que pueden tratarse son, por ejemplo:

- carcinomas hepatocelulares
- 25 - carcinomas colangiocelulares

30 **[0040]** Los tumores de la piel que pueden tratarse son, por ejemplo:

- melanomas malignos
- basaliomas
- 30 - espinaliomas
- sarcomas de Kaposi
- carcinomas de células de Merkel

35 **[0041]** Los tumores de cabeza y cuello que pueden tratarse son, por ejemplo:

- carcinomas de laringe
- carcinomas de la faringe y la cavidad oral
- 35 - carcinomas de las estructuras de la línea media (p. ej, NMC, CA French, Annu. Rev. Pathol. 2012, 7: 247-265)

40 **[0042]** Los sarcomas que pueden ser tratados son, por ejemplo:

- sarcomas de tejidos blandos
- 40 - osteosarcomas

45 **[0043]** Los linfomas que pueden ser tratados son, por ejemplo:

- linfomas no Hodgkin
- linfomas de Hodgkin
- 50 - linfomas cutáneos
- linfomas del sistema nervioso central
- linfomas asociados con el SIDA

55 **[0044]** Las leucemias que pueden ser tratadas son, por ejemplo:

- leucemias mieloides agudas
- leucemias mieloides crónicas
- leucemias linfáticas agudas
- leucemias linfáticas crónicas
- 60 - leucemias de células pilosas

[0045] El aducto según la invención puede actuar sistémica y localmente. Para ello, se puede administrar de forma adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u ótica, o como implante o stent.

65

[0046] El aducto de acuerdo con la invención se puede administrar en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

5 **[0047]** Las formas de administración adecuadas para administración oral son las que funcionan de acuerdo con la técnica anterior, que puede liberar el aducto de acuerdo con la invención rápidamente y de una manera modificada, por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con disolución resistente a líquido gástrico o retardada o recubrimientos insolubles que controlan la liberación del aducto según la invención), tabletas o películas/oblas que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, pelotillas, polvos, emulsiones, suspensiones o aerosoles.

10 **[0048]** La administración parenteral se puede realizar con la evitación de una etapa de resorción (por ejemplo, por una vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, ruta intraespinal o intralumbal) o con inclusión de una resorción (por ejemplo por una vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

15 **[0049]** Las formas de administración adecuadas para las demás vías de administración son, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (incluyendo inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales o aerosoles; comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches)), leche, pastas, espumas, polvos, implantes o stents.

20 **[0050]** El aducto de acuerdo con la invención se puede convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede lograr de una manera conocida per se mezclando con auxiliares inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados. Estos auxiliares incluyen vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

25 **[0051]** La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden el aducto de acuerdo con la invención, normalmente junto con uno o más auxiliares inertes farmacéuticamente adecuados, no tóxicos, y el uso del mismo para los fines antes mencionados.

30 **[0052]** El aducto de acuerdo con la invención se formula para dar preparaciones farmacéuticas de una manera conocida per se, mediante la conversión del ingrediente activo a la forma de administración deseada con los agentes auxiliares habituales en la formulación farmacéutica.

35 **[0053]** Los auxiliares utilizados pueden, por ejemplo, ser sustancias de soporte, cargas, disgregantes, aglutinantes, humectantes, agentes de deslizamiento, absorbentes y adsorbentes, diluyentes, codisolventes, emulsionantes, correctores del sabor, colorantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, sales para modificar la presión osmótica o amortiguadores. Debe hacerse referencia a Remington's Pharmaceutical Science, 15ª ed. Mack Publishing Company, Este de Pensilvania (1980).

40 **[0054]** Las formulaciones farmacéuticas pueden estar presentes en forma sólida, por ejemplo como comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, píldoras, supositorios, cápsulas, sistemas transdérmicos o en forma semisólida, por ejemplo en forma de pomadas, cremas, geles, supositorios, emulsiones o en forma líquida, por ejemplo como tinturas, suspensiones o emulsiones.

45 **[0055]** Los auxiliares en el contexto de la invención pueden ser, por ejemplo, sales, sacáridos (mono-, di-, tri-, oligo- y/o polisacáridos), proteínas, aminoácidos, péptidos, grasas, ceras, aceites, hidrocarburos y derivados de los mismos, y los auxiliares pueden ser de origen natural u obtenerse por medios sintéticos o parcialmente sintéticos.

50 **[0056]** Las formas útiles para administración oral o peroral son especialmente comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, pastillas, suspensiones o emulsiones.

[0057] Las formas útiles para administración parenteral son especialmente suspensiones o emulsiones.

55 **[0058]** El aducto de acuerdo con la invención puede usarse solo o, si es necesario, en combinación con uno o más de otros principios farmacológicamente activos, a condición de que esta combinación no conduce a efectos secundarios indeseables e inaceptables. Por lo tanto, la presente invención proporciona además medicamentos que comprenden el aducto según la invención y uno o más ingredientes activos adicionales, especialmente para la profilaxis y el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente.

60

[0059] Por ejemplo, el aducto de acuerdo con la invención se puede combinar con sustancias conocidas anti-hiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas que se utilizan para el tratamiento de trastornos neoplásicos, pero también se puede combinar al mismo tiempo con aquellas sustancias que tienen una propiedad de apoyo o constitutiva, combinada con aquellos compuestos que muestran efectos positivos en la angiogénesis.

[0060] Sustancias activas farmacológicamente adecuadas que son útiles para una combinación, aunque no es una exhaustiva lista, incluyen, por ejemplo:

131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aflibercept, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomibomicina, brentuximab, busirelina, busulfán, cabazitaxel, cabozantinib-s-malato, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cediranib, cloro-cetuximab, clamadina, clamadina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspa, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, debrafenib, decitabina, degarelix, denileucina diftotox, denosumab, desloreline, clorhidrato de dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estritabona, elitinomabato, enzalipromabida, endostabidata, endostabida, endostabida epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, nitvestrantina, gemestano, fotemustina, fulvestrantina, ganireltubina, glucarpidasa, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histreline, hidroxycarbamida, 1-125 semillas, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, leucovorina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metoxsaleno, metil aminolevulinato, mitolatina, mirillamida, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, obinutuzumab, ofatumumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, opprazol, oprelvequina, oxaliplatino, ozogamicina, terapia de genes p53, paclitaxel, palifermin, semilla paladio-103, clorhidrato de palonosetron, ácido pamidrónico, pamidronato disódico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplumableridina, perfinosfamamida, plicamicina, poliglusam, poliestradiol fosfato, polisacárido-K, pomalidomida, pomatinib, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ramucirumab, rasburicasa, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsin, romiplostim, roniciclib, ruxolitinib, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estrepto-zocina, sunitinib, talaporfina, talco, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfin, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmin, talidomida, tiotepa, timalfasin, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, I 131 tositumomab, trametinib, trabectedina, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeótido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimálmero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina.

[0061] En general, los objetivos siguientes pueden llevarse a cabo con la combinación del producto de adición según la invención con otros agentes citostáticamente o citotóxicamente activos:

- una eficacia mejorada en la ralentización del crecimiento de un tumor, en la reducción de su tamaño o incluso en su eliminación completa, en comparación con el tratamiento con un ingrediente activo individual;
- la posibilidad de utilizar los quimioterápicos utilizados en dosis más bajas que en el caso de la monoterapia;
- la posibilidad de una terapia más tolerable con menos efectos secundarios en comparación con la administración individual;
- la posibilidad de tratamiento de un espectro más amplio de trastornos neoplásicos;
- el logro de una mayor tasa de respuesta a la terapia;
- un mayor tiempo de supervivencia del paciente en comparación con la terapia estándar actual.

[0062] Además, el aducto de acuerdo con la invención también se puede utilizar en combinación con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

Sección experimental

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de 3-(3-nitro-4-((1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo)amino)fenil)propanoato de metilo

[0063] 402 g (1,77 mol) de 3-(4-fluoro-3-nitrofenil)propanoato de metilo como una solución en 3,0 L de acetonitrilo se cargaron inicialmente con 367 g (2,66 mol) de carbonato de potasio y 300 g (2,12 mol) de (1R,5R)-3,3,5-

trimetilciclohexanamina se añadieron. La mezcla se agitó durante 12 horas a reflujo a una temperatura de camisa de 100°C. Después de enfriar a 20°C, se añadieron a la mezcla 3,6 L de agua. Para mejorar la separación de fases, se añadió 1,0 L de solución saturada de cloruro de sodio. Se eliminó la fase acuosa inferior. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida (aproximadamente 50 mbar) a una temperatura de camisa de 50°C para dar un residuo aceitoso.

Rendimiento: 640,5 g (104% del teórico) de un aceite de naranja muy viscoso.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=0,75 - 0,87 (m, 2H), 0,89 (d, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,10 (t, 1H), 1,34 - 1,39 (m, 1H), 1,68 - 1,83 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 2H), 2,75-2,79 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,73 - 3,82 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,79 (d ancho, 1H), 7,89 (d, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de 3-(3-amino-4-[[[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]amino]fenil]propanoato de dihidrocloruro de dioxano solvato

[0064] 640,5 g (1,77 mol) de 3-(3-nitro-4-[[[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]fenil]propanoato de metilo (producto bruto del Ejemplo 1) como una solución en 3,2 L de tetrahydrofurano se cargaron inicialmente con 32 g de catalizador de paladio (5% en peso; 0,05 eq, 32 g, 88,5 mmol) en un reactor de hidrogenación y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1,5 bar de presión positiva) a una temperatura de 25°C durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro a presión (placa de filtro Seitz K300) y el filtrado se concentró a presión reducida (aprox. 50 mbar) a una temperatura de camisa de 50°C para dar un residuo aceitoso. El residuo se disolvió en 1,3 l de dioxano y se le añadieron 560 ml de 4N HCl en dioxano (4,4 moles de HCl) a una temperatura interna de 20°C durante un período de 20 min. En el transcurso de esto, el producto cristaliza. Esto se agitó durante 2 h, se filtró y se lavó dos veces, cada vez con 500 ml de MTBE. El producto húmedo se secó en una estufa de secado a una temperatura de 40°C durante 4 h al vacío.

Rendimiento: 785 g (91% del teórico, basado en el uso de 3-(4-fluoro-3-nitrofenil)propanoato de metilo) de un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=0,72 - 0,84 (m, 1H), 0,85 - 1,05 (m, 10 H), 1,19 - 1,28 (m, 1H), 1,31 - 1,35 (m, 1H), 1,59 - 1,71 (m, 2H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 2H), 2,72-2,78 (m, 2H) 3,51 - 3,54 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,57 (s, 8H, dioxano), 6,28 - 6,37 (m ancho, 5H), 6,69 (d ancho, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,01 (d ancho, 1H).

Ejemplo 3

Preparación de ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il]propanoico

[0065] A una suspensión de 500 g (1,043 mol) de metil 3-(3-amino-4-[[[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]fenil]propanoato de dihidrocloruro de dioxano solvato en 3,0 L de THF se añadieron 296,5 g (2,29 mol) de N,N-diisopropiletilamina a una temperatura de 20°C y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadieron 252 g (1,15 mol) de isotiocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo y se mantuvo la temperatura a 50°C durante 1 h. Posteriormente, se añadieron 300 g (1,56 mol) de EDC I y la mezcla se agitó durante 4 h a reflujo a una temperatura de camisa de 80°C. La mezcla se enfrió a 20°C, se añadieron 1,5 L de solución acuosa de ácido cítrico al 20%, la mezcla se agitó durante 30 min, se añadieron 1,5 L de MTBE y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 min. Se eliminó la fase acuosa inferior. La fase orgánica se extrajo dos veces, cada vez con 1,5 L de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4,8%. La fase orgánica se concentró a presión reducida (aprox. 50 mbar) a una temperatura de la camisa de 50°C para dar un residuo aceitoso al que posteriormente se le añadieron 3 L de THF y 2 L de una solución de hidróxido de sodio al 3,7% (1,56 mol). y la mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 3 h. Después de enfriar a 20°C, la mezcla se ajustó a un pH de 4 con ácido clorhídrico acuoso al 10%, se añadieron 500 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se eliminó la fase acuosa. La fase orgánica se concentró a una temperatura de camisa de 80°C para dar un residuo aceitoso, al que luego se añadieron 4 L de isopropanol y se destilaron ca. 2,5 L a una temperatura de camisa de 100°C. Se agregaron 900 mL de agua al mismo tiempo durante un período de 20 min a una temperatura interna de 80°C. En el transcurso de esto, el producto cristalizó a partir de la mezcla caliente. Después de enfriar a 20°C, el producto se filtró y se lavó sucesivamente con 500 ml de isopropanol y 500 ml de agua. El producto húmedo se secó en una estufa de secado a una temperatura de 60°C durante 16 h al vacío.

Rendimiento: 398 g (77% del teórico) de un sólido cristalino blanco (pf: 248°C).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=0,93 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,04 - 1,12 (m, 1H), 1,35 - 1,44 (m, 2H), 1,70 - 1,92 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 4,63 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,98 (s ancho, 1H), 12,06 (s ancho, 1H).

Ejemplo 4

Preparación del aducto ácido (2E)-but-2-enodioico – ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-benzimidazol-5-il]propanoico (1:4)

[0066] A 296 g (603 mmol) de ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il]propanoico y 35 g (301,5 mmol) de ácido fumárico se añadieron 4,5 L de isopropanol de ácido y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo con agitación. La solución, con temperatura controlada a 80°C, se filtró y

posteriormente se separaron por destilación 3,25 L de isopropanol durante lo cual cristalizó el producto. Después de enfriar a 20°C, el producto se filtró y se lavó con 500 ml de isopropanol. El producto húmedo se secó en una estufa de secado a una temperatura de 60°C durante 16 h al vacío.

Rendimiento: 280 g (89% del teórico) de un sólido cristalino blanco (pf: 235°C).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm]=0,93 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,04 - 1,12 (m, 1H), 1,35 - 1,44 (m, 2H), 1,70 - 1,92 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 4,63 (t, 1H), 6,62 (s, 2 H; ácido fumárico), 6,90 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,98 (ancho s, 1H), 12,1 - 12,6 (br. M, 1H + ácido fumárico).

Biodisponibilidad oral

[0067] Un compuesto es ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico puro en forma cristalina, obtenido en un método según el ejemplo 3.

[0068] El compuesto B es el aducto según la invención, ácido (2E)-but-2-enodioico - ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico en forma cristalina, obtenido en un método según el Ejemplo 4.

[0069] La biodisponibilidad relativa se determinó por estudios en ratas Wistar.

[0070] El compuesto A se administró en primer lugar por vía oral en forma de solución. Para ello, el ingrediente activo se disolvió en una mezcla de 80% de polietilenglicol con un peso molecular medio de 400 (PEG400) y 20% de agua. La solución de ingrediente activo es el punto de referencia para determinar la biodisponibilidad relativa (formulación A1).

[0071] El compuesto A también se administró por vía oral en forma de una suspensión de tilosa (formulación A2).

[0072] El compuesto B se administró igualmente por vía oral en forma de una suspensión de tilosa (formulación B).

[0073] La tilosa (Tylose® MH 300 (Sigma)) es un éter de metilhidroxietilcelulosa, que se utiliza en materiales como polímero no iónico soluble en agua, para lograr retención de agua, aglutinación, espesamiento, formación de película y propiedades coloidales.

[0074] Para preparar una suspensión de tilosa acuosa al 0,5% (p/v), la tilosa se agitó y se hinchó durante aproximadamente 12 horas en agua pura, después de lo cual se formó una mezcla viscosa. El compuesto A y el compuesto B se trituraron cada uno en la mezcla viscosa, después de lo cual se formaron las correspondientes suspensiones de tilosa (formulación A2 y formulación B).

[0075] Las figuras 1a, 1b y 1c muestran las concentraciones en plasma del ingrediente activo ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1 R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico (ingrediente activo API) después de la administración oral del compuesto A en forma de solución (formulación A1, Fig. 1a), después de la administración oral del compuesto A en forma de una suspensión (formulación A2, Fig. 1b) y después de la administración oral del compuesto B en forma de suspensión (formulación B, Fig. 1c).

[0076] Para la formulación A1, se administraron 5 ml/kg de peso corporal. Esto correspondió a una cantidad de ingrediente activo API de 10 mg/kg.

[0077] Para la formulación A2, se administraron 5 ml/kg de peso corporal. Esto correspondió a una cantidad de ingrediente activo API de 10 mg/kg.

[0078] Para la formulación B, se administraron 2 ml/kg de peso corporal. Esto correspondía a una cantidad de ingrediente activo API de 10,6 mg/kg.

[0079] Las concentraciones en plasma se determinaron mediante la recopilación de aproximadamente 0,4 ml de sangre en cada caso a través de un catéter venoso permanente. Las muestras de sangre se centrifugaron (aproximadamente 5 minutos) para obtener el plasma. Las muestras de plasma se analizaron por CL/EM/EM con respecto al ingrediente activo ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico.

[0080] El ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico puro mostró una biodisponibilidad del 25% en el experimento F_{Rel}. Para el aducto 4:1 con ácido fumárico, se determinó una biodisponibilidad del 110% en el experimento F_{Rel}.

[0081] Por lo tanto, el aducto de acuerdo con la invención muestra una biodisponibilidad claramente más alta que ácido 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico puro.

Difractograma de polvo en rayos X

[0082] La figura 2 muestra el difractograma de polvo en rayos X del aducto de acuerdo con la invención en forma cristalina, como se obtiene en un método de acuerdo con el Ejemplo 4. Se usó un difractómetro de polvo STOE automatizado en modo de transmisión usando Radiación CuK α_1 monocromatizada con germanio. El tubo de rayos X con ánodo de cobre se hizo funcionar a 40 kV y 40 mA. Las exploraciones de 2 θ se registraron entre 2° ≤ 2 θ ≤ 40° (tamaño de paso 0,5°). Se utilizó el software STOE WinXpow para evaluar los datos.

[0083] Los máximos de los valores 2 θ se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Tabla de reflexión XRPD

Máximos de banda [2 theta]
5,4
6,8
7,4
8,7
8,9
10,2
10,3
10,8
11,1
11,6
12,4
12,7
13,5
14,0
14,3
14,6
14,9
15,3
15,5
15,9
16,2
16,8
17,0
17,3
17,6
17,9
18,6
18,7
19,2
19,4
19,7
20,0
20,4
20,9
21,1
21,3
21,6
22,3
22,8
22,9
23,0
23,6
24,2
24,4
24,9
25,0
25,4
26,0
26,5
26,9
27,1

(Continuación)

5
10
15
20
25

Máximos de banda [2 theta]
27,4
27,7
28,0
28,2
28,8
29,4
29,6
31,0
31,6
32,5
33,1
33,7
34,0
34,5
34,7
35,0
36,1
36,5
36,9
37,7

[0084] La Figura 3 muestra el espectro Raman del aducto según la invención en forma cristalina, obtenido en un método según el Ejemplo 4. Las posiciones de los máximos de banda se enumeran en la Tabla 2.

30

Tabla 2: Tabla de bandas del espectro Raman

35
40
45
50
55
60
65

Bandas Raman [cm ⁻¹]
3088
3047
2934
2910
2874
2771
2717
1658
1632
1615
1521
1463
1451
1420
1338
1306
1294
1277
1245
1198
1184
1167
1155
1127
1109
1077
1049
1018
979
961
943

(Continuación)

	Bandas Raman [cm ⁻¹]
5	922
	908
	877
	866
	839
10	817
	789
	767
	714
	700
15	685
	646
	631
	613
20	568
	517
	503
	450
	438
25	416
	388
	358
	339
	330
30	102

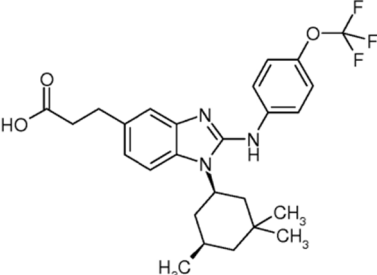
Inhibición de la IDH1 R132H en un ensayo bioquímico

[0085] IDH1 R132H cataliza la reducción dependiente de NADPH de alfa-cetoglutarato (α-KG) a (2R)-2-hidroxiglutarato (2-HG). El consumo de NADPH está determinado por luminiscencia.

[0086] Las reacciones bioquímicas se realizaron a 32°C en una placa de título de 384 pocillos en un volumen de reacción de 41 µl en cada caso y bajo las siguientes condiciones de tampón: Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, MgCl₂ 20 mM, 0,05% de BSA, 0,01% de Brij, NADPH 1 µM y α-KG 250 µM. La enzima IDH1 R132H se utilizó a una concentración final de 1,5 nM. Los compuestos de prueba se ensayaron en un intervalo de concentración de 0,002 a 10 µM. La concentración final de DMSO fue del 2,4%.

[0087] La reacción se incubó durante 30 minutos, después de lo cual 40 µL de una mezcla de detección (0,75 µg/ml de luciferasa, 0,02 U/ml oxidoreductasa, 4 µg/ml FMN, 2 µL/ml decanal/etanol, 50 mM Tris pH 7,5, glicerol al 0,5%, Tween 20 al 0,01%, BSA al 0,05%) se añadieron. La luminiscencia se determinó usando un lector de luminiscencia (tiempo de medición de 10 segundos, período de integración de 1 segundo, sensibilidad del 30%). La caída de luminiscencia es proporcional a la actividad de mIDH1. Los valores de CI₅₀ se determinaron por interpolación a partir de gráficos de la luminiscencia relativa frente a la concentración de inhibidor. El resultado se resume en la Tabla 3.

Tabla 3: CI₅₀ en el ensayo bioquímico IDH1 R132H

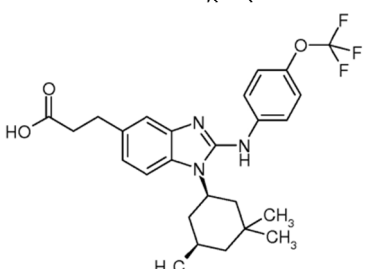
Compuesto de prueba	IDH1 R132H CI ₅₀ [µM]
Ácido 3-(2-([4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1-[(1 R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H bencimidazol-5-il)propanoico 	0,02

Inhibición de la IDH1 R132H en un ensayo celular

[0088] Las concentraciones de (2R)-2-hidroxi-glutarato (2HG) se determinaron en un medio de una línea celular que tiene una sobreexpresión de la proteína isocitrato deshidrogenasa mutada. mIDH cataliza la reducción dependiente de NADPH de alfa-cetoglutarato a 2-HG. Se cultivaron células (LN229 R132H, Mohrenz et al, Apoptosis (2013) 18: 1416-1425) en DMEM que contenía FCS al 10%. Las células se obtuvieron usando tripsina y se colocaron en placas de titulación de 96 pocillos. Las células se incubaron durante la noche a 37°C en CO₂ al 5%. Al día siguiente, se agregaron compuestos de prueba a las células. La concentración final de DMSO fue del 0,1% y se utilizaron controles de DMSO. Las placas de titulación se colocaron luego en una incubadora durante 24 horas.

[0089] 2-HG se midió usando el método publicado por Balss et al. (Acta Neuropathol (2012) 124: 883-891). Se añadió HClO₄ a cada pocillo y se centrifugaron las placas de titulación. Se retiraron alícuotas y se incubaron con hidroxiglutarato deshidrogenasa (HGDH), diaforasa, NAD⁺ y resazurina. La conversión de resazurina en resorufina se determinó mediante espectroscopía de fluorescencia a Ex 540 nm Em 600 nm. El aumento de la señal de fluorescencia es proporcional a la formación de 2-HG. Los valores de Cl₅₀ se determinaron por interpolación a partir de gráficos de la fluorescencia relativa frente a la concentración de inhibidor. El resultado se resume en la Tabla 4.

Tabla 4: Cl₅₀ en el ensayo celular IDH1 R132H

Compuesto de prueba	IDH1 R132H Cl ₅₀ [μM]
Ácido 3-(2-([4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1-[(1 R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H bencimidazol-5-il)propanoico 	0,08

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ácido (2E)-but-2-enodioico – ácido 3-(2-{{4-(trifluorometoxi)fenil}amino}-1-{{(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil}-1H-bencimidazol-5-il})propanoico (1:4).
2. Aducto según la reivindicación 1 en forma cristalina, **caracterizado por** máximos en el difractograma de rayos X en los ángulos 2 theta siguientes: 5,4, 6,8, 10,2, 10,3, 10,8, 11,1, 16,8, 21,6.
- 10 3. Aducto según la reivindicación 1 en forma cristalina, **caracterizado por** máximos en el espectro Raman en los siguientes números de onda en unidades de cm^{-1} : 3088, 3047, 2934, 2910, 2874, 2771, 2717, 1658, 1632, 1615, 1521, 1463, 1451, 1420, 1338, 1306, 1294, 1277, 1245, 1198, 1184, 1167, 1155, 1127, 1109, 1077, 1049, 1018, 979, 961, 943, 922, 908, 877, 866, 839, 817, 789, 767, 714, 700, 685, 646, 631, 613, 568, 517, 503, 450, 438, 416, 388, 358, 339, 330, 102.
- 15 4. Método de preparación del aducto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, que comprende las etapas de:
- introducir ácido 3-(2-{{4-(trifluorometoxi)fenil}amino}-1-{{(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil}-1H-bencimidazol-5-il})propanoico y ácido (2E)-but-2-enodioico en isopropanol, en donde para 1 mol de ácido 3-(2-{{4-(trifluorometoxi)fenil}amino}-1-{{(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil}-1H-bencimidazol-5-il})propanoico, se utilizan 0,3 a
 - 20 0,8 moles de ácido (2E)-but-2-enodioico,
 - calentar la mezcla con agitación hasta el punto de ebullición para obtener una solución clara en,
 - cristalizando en ácido (2E)-but-2-enodioico - ácido 3-(2-{{4-(trifluorometoxi)fenil}amino}-1-{{(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil}-1H-bencimidazol-5-il})propanoico (1:4), preferiblemente concentrando la solución.
- 25 5. Aducto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.
6. Aducto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 para su uso en un proceso para el tratamiento y/o profilaxis de tumores.
- 30 7. Medicamento que comprende el aducto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3.
8. Medicamento según la reivindicación 7 que comprende uno o más ingredientes activos adicionales.
9. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, que comprende uno o más auxiliares inertes, no tóxicos
- 35 y farmacéuticamente aceptables.
10. Medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 7, 8 o 9 para su uso en el tratamiento de tumores.

Fig 1a

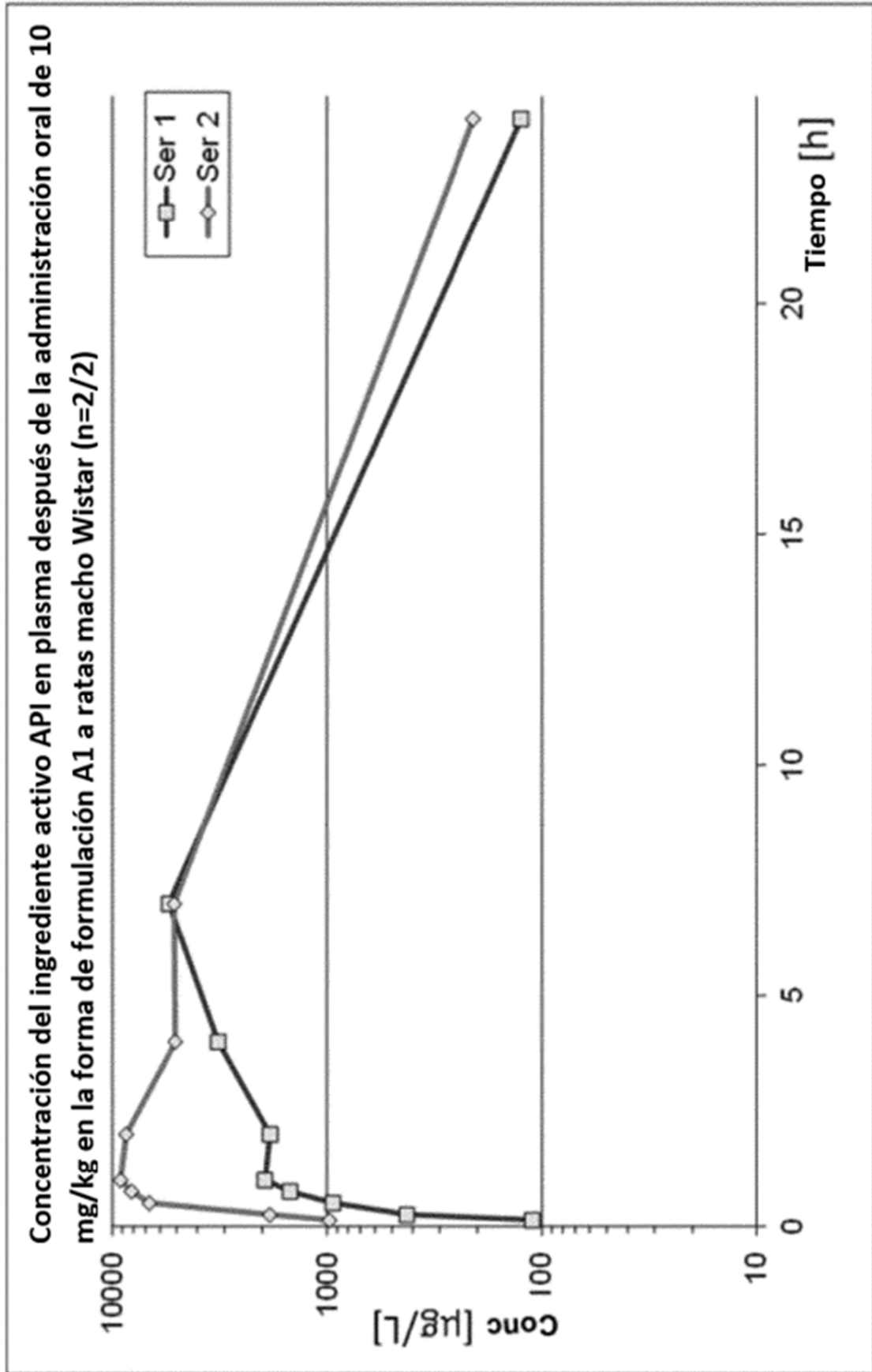


Fig. 1b

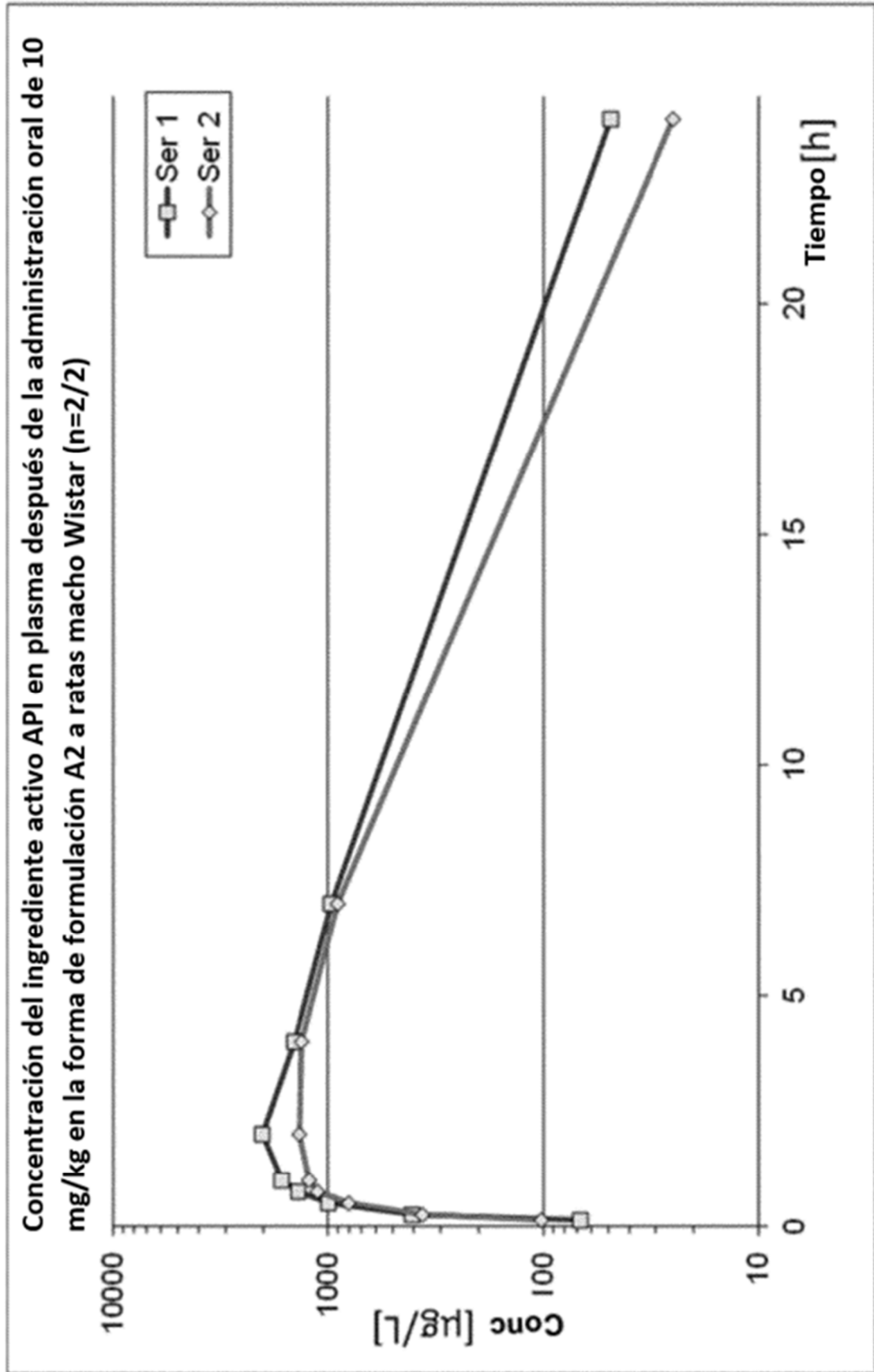


Fig. 1c

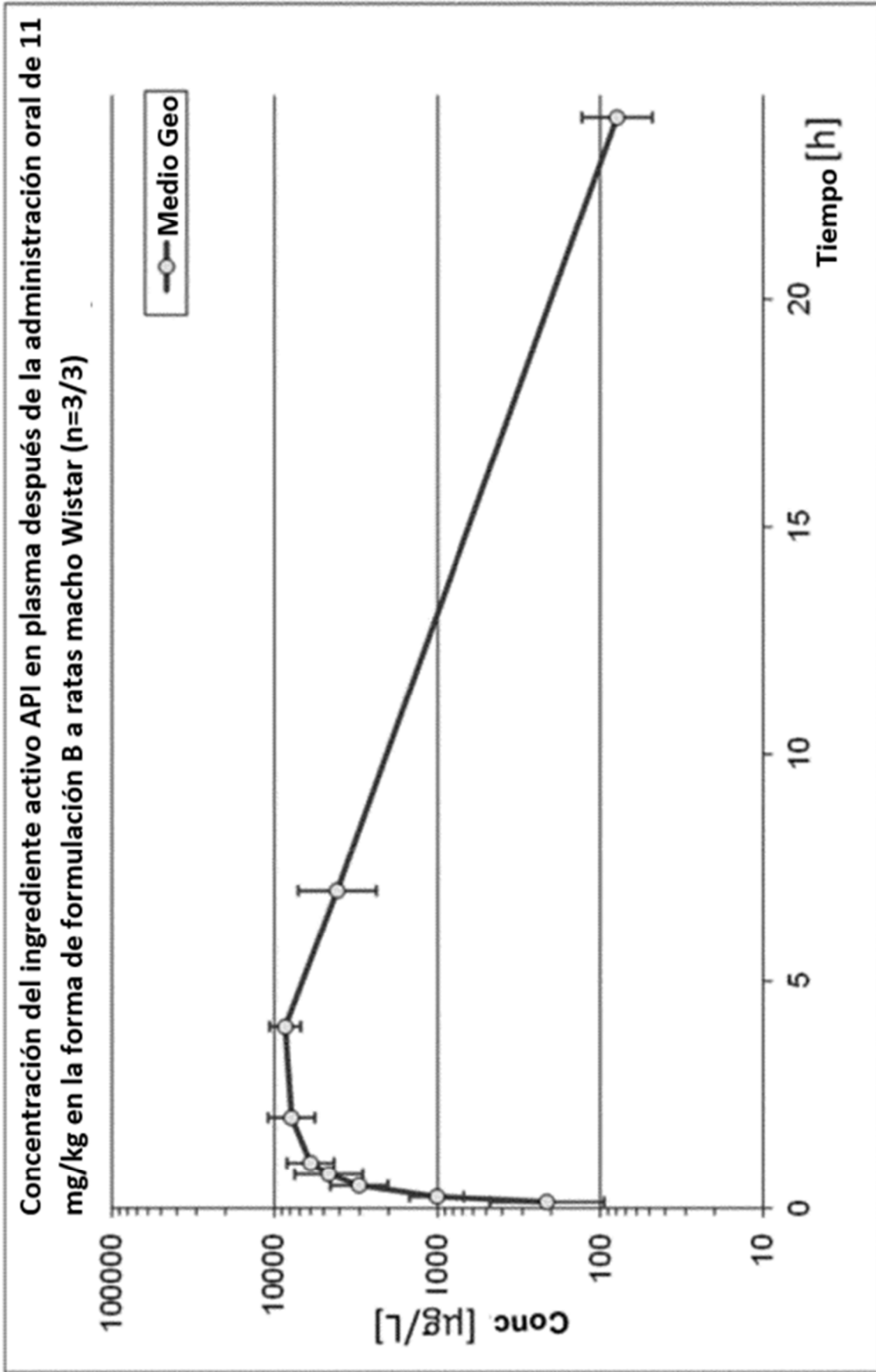


Fig. 2: Difractograma de rayos X

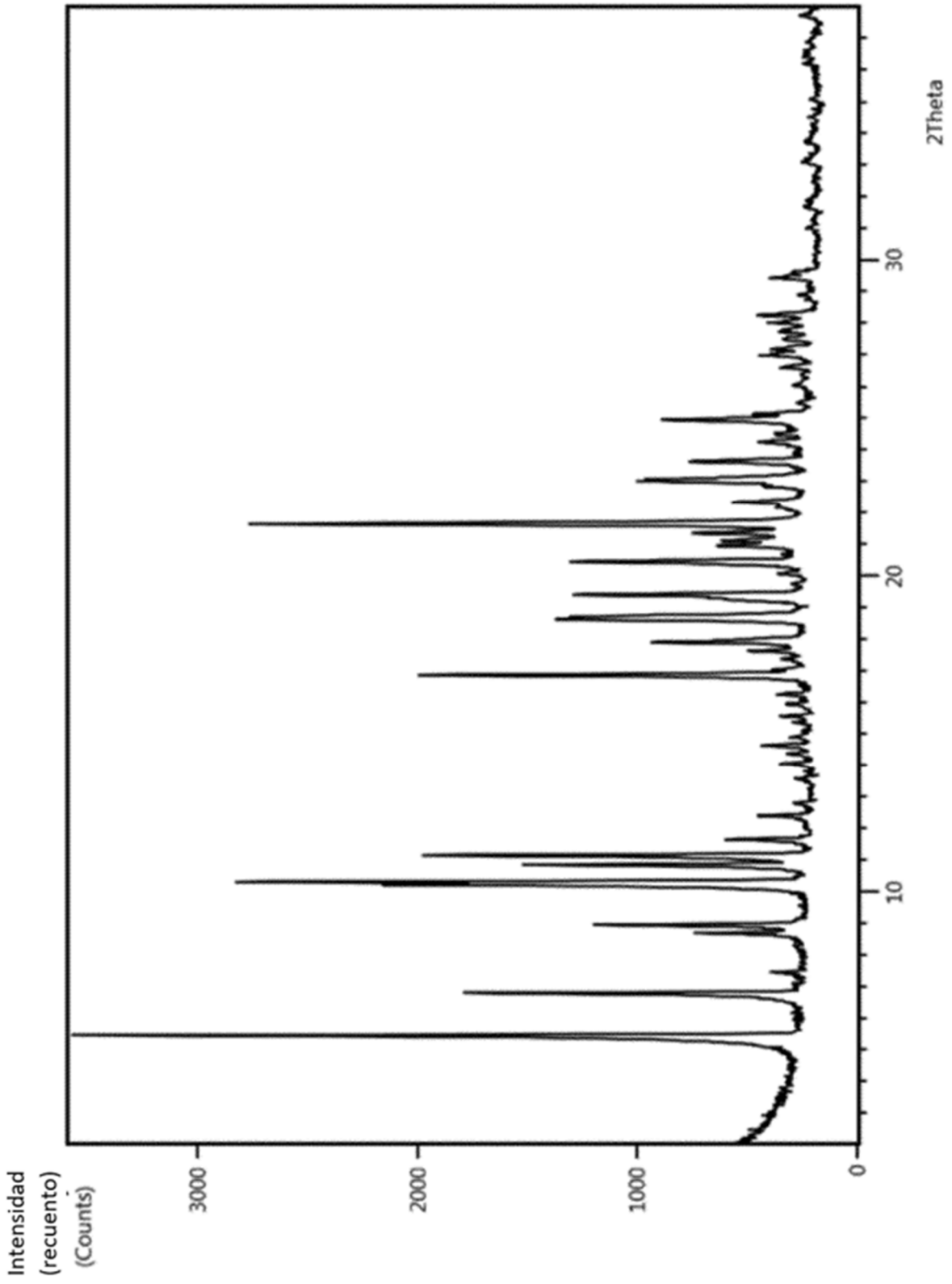


Fig. 3: Espectro de Raman

