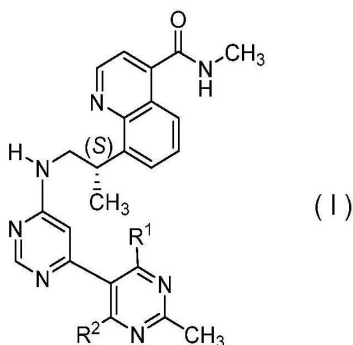


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1

Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COCRISTALES DE (S)-N-METIL-8-(1-((2'-METIL-[4,5'-BIPIRIMIDIN]-6-IL)AMINO)PROPAN-2-IL)QUINOLINA-4-CARBOXAMIDA Y SUS DERIVADOS DEUTERADOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASA DEPENDIENTES DE ADN

2

Datos del Solicitante

Nombre:

VERTEX
PHARMACEUTICALS
INCORPORATED

**Dirección
Electrónica:**

clientes@cavelier.com

Dirección:

50 Northern Avenue, 15th
Floor, Boston,
Massachusetts 02210,
Estados Unidos de América

**Domicilio/País de
constitución:**

ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA -
MASSACHUSETTS -
BOSTON

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

984305-

3

Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. VERTEX PHARMACEUTICALS
INCORPORATED EE 984305

4

Datos del Inventor

Nombre:

Kwame Wiredu NTI-
ADDAE

**Dirección
Electrónica:**

clientes@cavelier.com

Dirección:

2122 Avalon Drive,
Wilmington,
Massachusetts 021443,
Estados Unidos de
América

**Domicilio/País de
constitución:**

ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA -
MASSACHUSETTS -
WILMINGTON

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA
☐ EMPRESA
EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA
☐ NIT
☒ No Aplica

Número:

-

5

Inventor(es)

Apellidos - Nombres

Domicilio

1.	NTI-ADDAE Kwame Wiredu	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2.	O'NEIL Simon Adam	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	ZHANG Yuegang	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4.	WALDO Michael	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

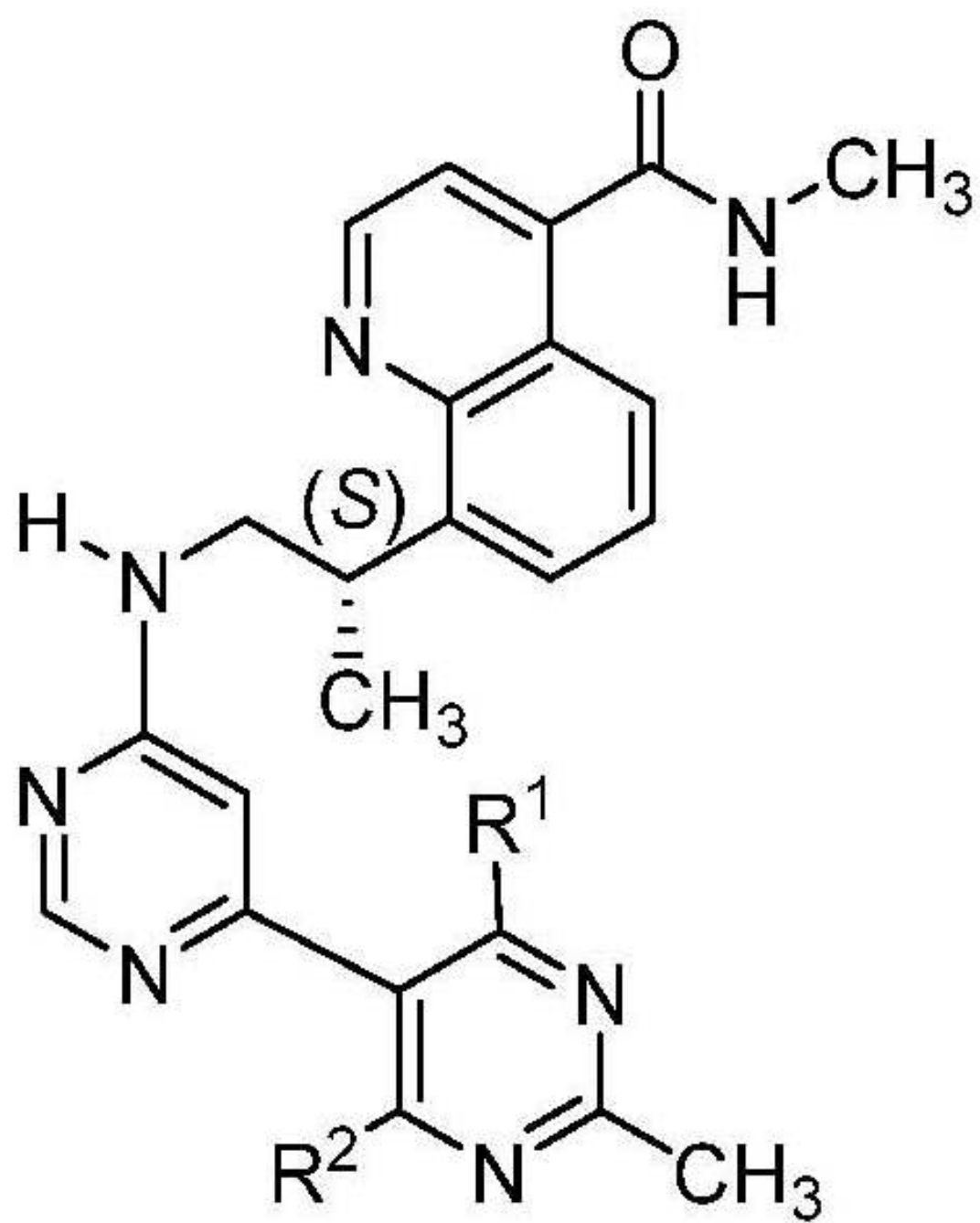
5.	MUDUNURI Praveen	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6.	SONG Bin	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
7.	VAN ALSTEN John Gregg	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
8.	STROHMEIER Mark	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
9.	STAVROPOULOS Kathy	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
10.	KADIYALA Irina Nikolaevna	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
11.	NAVAMAL Mettachit	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	Datos Inventor(es)
---	--------------------

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	WILMINGTON	2122 Avalon Drive, Wilmington, Massachusetts 021443, Estados Unidos de América
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	BELMONT	77 Maple Street, Belmont, Massachusetts 02478, Estados Unidos de América
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	WAYLAND	15 Fairfield Road, Wayland, Massachusetts 01778, Estados Unidos de América
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	WORCESTER	4 Patricia Drive, Grafton, Massachusetts 01519, Estados Unidos de América
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	WALTHAM	7 Charlesbank Way, Apt. A, Waltham, Massachusetts 02453, Estados Unidos de América

6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	BELMONT	72 Grant Avenue, Belmont, Massachusetts 02478, Estados Unidos de América
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	FRAMINGHAM	3 Clearview Drive, Framingham, Massachusetts 01701, Estados Unidos de América
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	ARLINGTON	103 Westmoreland Avenue, Arlington, Massachusetts 02474, Estados Unidos de América
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	QUINCY	90 Quincy Shore Drive, Apt. #506, Quincy, Massachusetts 02171, Estados Unidos de América
10.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	NEWTON	40 Hagen Road, Newton, Massachusetts 02457, Estados Unidos de América
11.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	BELMONT	15 Exeter Street, Belmont, Massachusetts 02478, Estados Unidos de América
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72- 35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE				
Número:		79780910-		
Presentación de Poder				

Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/061102	Fecha Solicitud:	17/10/2014
Número Publicacion:		WO 2015/058067 A1	Fecha Publicacion:	23/04/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/892,002	(32) Fecha 17/10/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		43	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				



(I)

COCRISTALES DE (S)-N-METIL-8-(1-((2'-METIL-[4,5'-BIPYRIMIDIN]-6-IL)AMINO)PROPAN-2-IL)QUINOLINA-4-CARBOXAMIDA Y SUS DERIVADOS DEUTERADOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASA DEPENDIENTES DE ADN.

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud provisional de los Estados Unidos N.º 61/892.002 presentada el 17 de octubre de 2013, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como referencia.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención está relacionada con los cocristales de los inhibidores de la proteína quinasa dependiente de ADN (DNA dependent protein kinase, DNA-PK). La invención también ofrece las composiciones farmacéuticas de la misma y los métodos de la utilización de los cocristales y las composiciones en el tratamiento del cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] La radiación ionizante (Ionizing radiation, IR) induce una variedad de daños en el ADN, de los cuales las roturas de doble cadena (double strand breaks, DSB) son las más citotóxicas. Estas DSB pueden derivar en muerte celular por apoptosis y/o catástrofe mitótica si no se reparan completa y rápidamente. Además de la IR, ciertos agentes quimioterapéuticos incluidos los inhibidores de la topoisomerasa II, bleomicina y doxorubicina también causan DSB. Estas lesiones en el ADN desencadenan un conjunto complejo de señales mediante la red de respuesta al daño en el ADN que funcionan para reparar el ADN dañado y mantener la viabilidad celular y estabilidad del genoma. En las células mamíferas, la vía de reparación predominante para las DSB es la vía de unión de extremos no homólogos (Non-Homologous End Joining Pathway, NHEJ). Esta vía funciona independientemente de la fase del ciclo celular y no requiere de una plantilla para volver a unir los extremos dañados del ADN. La NHEJ requiere de la coordinación de muchas proteínas y vías de señalización. El mecanismo principal de NHEJ consta del heterodímero Ku70/80 y de la subunidad catalítica de la proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PKcs), que en conjunto incluye el complejo enzimático de DNA-PKcs activo. El DNA-PKcs es miembro de la familia de las serina/treonina proteínas quinasas de la quinasa relacionada

con fosfatidilinositol-3-quinasa (Phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase, PIKK) que también incluye la ataxia telangiectasia mutada (ATM), ataxia telangiectasia y proteína relacionada con Rad3 (ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR), mTOR y cuatro isoformas de la PI3K. No obstante, si bien DNA-PKcs está en la misma familia de la proteína quinasa que la ATM y ATR, estas últimas quinasas funcionan para reparar el daño en el ADN mediante la vía de recombinación homóloga (Homologous recombination, HR) y están limitadas a las fases S y G₂ del ciclo celular. Si bien la ATM también se reclutan en sitios de DSB, la ATR se recluta en sitios de roturas en el ADN de cadena simple.

[0004] Se cree que la NHEJ procede por medio de tres pasos principales: reconocimiento de las DSB, el procesamiento del ADN para extraer los extremos no ligables u otras formas de daño en extremos y, finalmente, ligación de los extremos del ADN. El reconocimiento de las DSB se lleva a cabo mediante la unión del heterodímero Ku a los extremos de ADN irregulares seguido del reclutamiento de dos moléculas de DNA-PKcs a los lados adyacentes de la DSB; esto sirve para proteger los extremos rotos hasta que se recluten las enzimas adicionales de procesamiento. Los últimos datos respaldan la hipótesis de que DNA-PKcs fosforila la enzima de procesamiento, Artemis, así como a sí misma para preparar los extremos de ADN para procesamientos adicionales. En algunos casos, podría requerirse ADN polimerasa para sintetizar nuevos extremos antes del paso de ligación. Se cree que la auto fosforilación de DNA-PKcs induce un cambio conformacional que abre la cavidad vinculante del ADN central, libera DNA-PKcs del ADN y facilita la religación final de los extremos del ADN.

[0005] Durante cierto tiempo, se ha sabido que los ratones con DNA-PK^{-/-} son hipersensibles a los efectos de IR y que algunos inhibidores moleculares pequeños de la DNA-PKcs pueden radiosensibilizar una variedad de tipos de células tumorales a lo largo de un amplio conjunto de antecedentes genéticos. Aunque se espera que la inhibición de la DNA-PK radiosensibilizará hasta cierto punto las células normales, se ha observado que esto sucede en un menor nivel que con las células tumorales posiblemente a causa de que las células tumorales poseen niveles basales más altos de estrés de la replicación endógena y el daño en el ADN (estrés de la replicación inducida por oncogenes) y los mecanismos de reparación del ADN son menos eficaces en las células tumorales. Sobre todo, se impartirá una ventana terapéutica mejorada con una mayor disminución de tejido normal a partir de la combinación de un inhibidor de DNA-PK con avances recientes en la aplicación con precisión de IR enfocado, entre ellos RT guiada por imagen (image-guide RT, IGRT) y RT de intensidad modulada (intensity-modulated RT, IMRT).

[0006] La inhibición de la actividad de DNA-PK induce efectos tanto en células cíclicas como las no cíclicas. Esto es altamente significativo ya que la mayoría de las células en un tumor sólido no se están replicando activamente en ningún momento determinado, lo cual limita la eficacia de muchos agentes que apuntan al ciclo celular. Igual de interesante son los informes recientes que sugieren una fuerte conexión entre la inhibición de la vía de NHEJ y la capacidad de matar células madre cancerosas resistentes a la radiación (cáncer stem cells, CSC). Se ha demostrado en algunas células tumorales que la DSB en las CSC inactivas activan predominantemente la reparación del ADN mediante la vía de NHEJ; se cree que las CSC se encuentra, generalmente, en la fase inactiva del ciclo celular. Esto podría explicar por qué la mitad de los pacientes con cáncer pueden presentar una recaída tumoral local o distante pese al tratamiento, dado que las estrategias actuales no pueden apuntar con eficacia a las CSC. El inhibidor de DNA-PK puede tener la capacidad de sensibilizar estas potenciales células progenitoras metastásicas a los efectos de la IR y de seleccionar los agentes quimioterapéuticos que inducen DSB.

[0007] Dada la participación de la DNA-PK en los procesos de reparación del ADN, es posible que los medicamentos inhibitorios de la DNA-PK actúen como agentes que aumentan la eficacia tanto de la quimioterapia y radioterapia para el cáncer. La presente invención presenta las composiciones cristalinas de los inhibidores de la DNA-PK junto con el formador de cocristales (co-crystal former, CCF), es decir, cocristales. En comparación con su(s) forma(s) libre(s), los cocristales de la invención son favorables, ya que estos compuestos poseen una disolución mejorada, mayor solubilidad acuosa y una mayor estabilidad física de estado sólido que las dispersiones amorfas. Los cocristales descritos en la presente también ofrecen un volumen reducido de la forma posológica y, por ende, una menor carga de comprimidos, ya que estos cocristales también exhiben densidades a granel más altas en relación con las formas amorfas. Además, los cocristales de la invención brindan ventajas de fabricación en relación con las formas amorfas que requieren de secado por pulverización, liofilización o precipitación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS IMÁGENES

[0008] La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido adípico.

[0009] La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **2** con ácido adípico.

- [0010]** La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido cítrico.
- [0011]** La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido fumárico.
- [0012]** La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido maleico.
- [0013]** La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido succínico.
- [0014]** La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido benzoico.
- [0015]** La Figura 8 muestra un termograma de análisis termogravimétrico del cocrystal formado entre el Compuesto **1** y ácido adípico.
- [0016]** La Figura 9 muestra un termograma de análisis termogravimétrico del cocrystal formado entre el Compuesto **2** y ácido adípico.
- [0017]** La Figura 10 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido del cocrystal formado entre el Compuesto **1** y ácido adípico.
- [0018]** La Figura 11 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido del cocrystal formado entre el Compuesto **2** con ácido adípico.
- [0019]** La Figura 12 muestra un espectro de NMR de estado sólido del cocrystal formado entre el Compuesto **1** y ácido adípico.
- [0020]** La Figura 13 muestra un espectro de NMR de estado sólido del cocrystal formado entre el Compuesto **2** y ácido adípico.
- [0021]** La Figura 14 muestra un patrón de difracción de rayos X de tipo A polimórfico del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido adípico.
- [0022]** La Figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos X de tipo B polimórfico del cocrystal formado entre el Compuesto **2** con ácido adípico.
- [0023]** La Figura 16 muestra un espectro de NMR de estado sólido de tipo A polimórfico del cocrystal formado entre el Compuesto **1** y ácido adípico.
- [0024]** La Figura 17 muestra un espectro de NMR de estado sólido de tipo A polimórfico del cocrystal formado entre el Compuesto **2** y ácido adípico.
- [0025]** La Figura 18 muestra un espectro de NMR de estado sólido de tipo B polimórfico del cocrystal formado entre el Compuesto **2** y ácido adípico.
- [0026]** La Figura 19 muestra un diagrama de fase binaria del Compuesto **2** y del ácido adípico.

[0027] La Figura 20 muestra un diagrama de la solubilidad del pH calculada del cocrystal formado entre el Compuesto **2** con el ácido adípico (por exceso del contenido del ácido adípico) y el Compuesto **2** en la forma libre.

[0028] La Figura 21 muestra perfiles de disolución de dos estadios para: i) Compuesto **1**: cocrystal de ácido adípico preparado mediante extrusión por fundido caliente y cristalización líquida; ii) HME 65:35: Compuesto **1**: cocrystal de ácido adípico fabricado mediante el uso de extrusión por fundido caliente con 65% p:p Compuesto **1** y 35% p:p ácido adípico; iii) HME 75:25: Compuesto **1**: cocrystal de ácido adípico fabricado mediante el uso de extrusión por fundido caliente con 75% p:p Compuesto **1** y 25% p:p ácido adípico; iv) HME 80:20: Compuesto **1**: cocrystal de ácido adípico fabricado mediante el uso de extrusión por fundido caliente con 80% p:p Compuesto **1** y 20% p:p ácido adípico; v) SC 80:20: Compuesto **2** cristalizado líquido: cocrystal de ácido adípico con contenido de Compuesto **2** de 79% p:p Compuesto **2** y 21% p:p ácido adípico; y vi) Forma libre: Compuesto **2** forma libre.

[0029] La Figura 22 muestra una fracción predicha absorbida para el cocrystal formado entre el Compuesto **2** y el ácido adípico y el Compuesto **2** forma libre.

[0030] La Figura 23 muestra un diagrama que resume el análisis Bliss del Compuesto (**2**) en combinación con un panel de agentes citotóxicos y no citotóxicos.

[0031] La Figura 24 muestra un diagrama que resume el análisis Bliss del Compuesto (**2**) en combinación con BMN-673 por tipo de tumor.

[0032] La Figura 25 muestra un diagrama que resume el análisis Bliss del Compuesto (**2**) en combinación con etopósido por tipo de tumor.

[0033] La Figura 26 muestra un diagrama que resume el análisis Bliss del Compuesto (**2**) en combinación con bleomicina por tipo de tumor.

[0034] La Figura 27 muestra un diagrama que resume el análisis Bliss del Compuesto (**2**) en combinación con erlotinib por tipo de tumor.

[0035] La Figura 28 muestra un diagrama que resume el análisis Bliss del Compuesto (**2**) en combinación con doxorubicina por tipo de tumor.

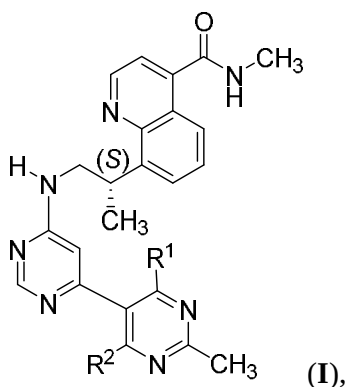
[0036] La Figura 29 muestra un diagrama que resume el análisis Bliss del Compuesto (**2**) en combinación con bleomicina por tipo de tumor.

[0037] La Figura 30 muestra un diagrama que resume el análisis Bliss del Compuesto (**2**) en combinación con carboplatino por tipo de tumor.

[0038] La Figura 31 muestra un diagrama que resume el análisis Bliss del Compuesto **1** o Compuesto **2** y las combinaciones del estándar de cuidado en los ensayos primarios de quimiosensibilidad en tumores humanos.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0039] En un primer aspecto, la invención presenta un cocrystal que consta de un compuesto de la fórmula **I**



y de un formador de cocristales (CCF) seleccionado a partir de ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico, en donde cada R^1 y R^2 es hidrógeno o deuterio.

[0040] En otro aspecto, la invención brinda una composición farmacéutica que incluye un cocrystal de un compuesto con la fórmula **I** descrita anteriormente. En una presentación, la composición farmacéutica incluye además un diluyente, solvente, excipiente o vehículo.

[0041] En otro aspecto más, la invención brinda una composición sólida eutéctica compuesta de: (a) un cocrystal que consta de un compuesto de la fórmula **(I)** y un formador de cocristales seleccionado a partir del ácido adípico, en donde cada R^1 y R^2 es hidrógeno o deuterio y en donde la relación molar del compuesto de la fórmula **I** en relación con el ácido adípico es de aproximadamente 2 a 1; y (b) ácido adípico. En otro aspecto más, la invención brinda una composición farmacéutica compuesta de tal composición sólida eutéctica. En una presentación, la composición farmacéutica incluye además un diluyente, solvente, excipiente o vehículo.

[0042] Otro aspecto de esta invención ofrece un método para hacer un cocrystal de un compuesto de la fórmula **I** y ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico. En una presentación, el método consta de: brindar el compuesto de la fórmula **I**; brindar el formador de cocristales; moler, calentar, cosublimar, coderretir o contactar en la solución el compuesto de la fórmula **I** con el formador de cocrystal bajo condiciones de cristalización como para formar el cocrystal en la fase sólida; y luego, opcionalmente, aislar el cocrystal formado de ese modo. En otra presentación, el método consta de mezclar un compuesto de la fórmula **(I)** con ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico a una temperatura elevada para

formar el cocrystal. En algunas presentaciones, la realización de un cocrystal de un compuesto de la fórmula **I** y el CCF incluye brindar el compuesto de la fórmula **I** y ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico en una relación molar de aproximadamente 1 a 1,2 a aproximadamente 1 a 3,6, respectivamente.

[0043] En otro aspecto más, la invención provee un método para modular una propiedad química o física de interés (tal como el punto de fusión, solubilidad, disolución, higroscopicidad y biodisponibilidad) de un cocrystal con un compuesto de fórmula **I** y ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico. El método incluye los pasos de la medición de la propiedad química o física de interés para el compuesto de la fórmula **I** y el CCF; la determinación de la fracción molar del compuesto de la fórmula **I** y el CCF que resultará en la modulación deseada de la propiedad física o química de interés; y la preparación del cocrystal con la fracción molar, tal como fue determinada.

[0044] Las composiciones y los cocrystal de esta invención pueden utilizarse para tratar enfermedades implicadas por o asociadas con la inhibición de la DNA-PK. Particularmente, la invención brinda un método para sensibilizar una célula para un agente que incluye una lesión en el ADN que consta de contactar la célula con un cocrystal de la invención o de la composición farmacéutica de la misma.

[0045] Además, la invención brinda métodos para potenciar un régimen terapéutico para el tratamiento del cáncer que consta de administrarle a un individuo con necesidad del mismo una cantidad efectiva de un cocrystal de la invención o de la composición farmacéutica de la misma. En una presentación, el régimen terapéutico para el tratamiento del cáncer incluye radioterapia.

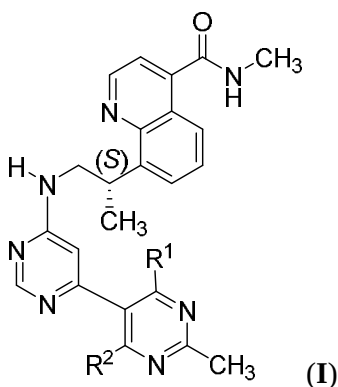
[0046] La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento del cáncer en un animal que incluye la administración en el animal de una cantidad efectiva de un cocrystal o un compuesto farmacéutico de la invención. La invención, además, está dirigida a métodos para inhibir el crecimiento de células cancerosas, incluidos procesos de proliferación celular, invasividad y metástasis en sistemas biológicos. Los métodos incluyen el uso de dicho cocrystal o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de las células cancerígenas.

[0047] La invención proporciona un método para inhibir la actividad de DNA-PK en una muestra biológica que incluya contacto de la muestra biológica con un cocrystal o compuesto farmacéutico de la invención.

[0048] Además, también dentro del alcance de esta invención se encuentra un método para tratar las enfermedades descritas en la misma, tales como el cáncer, que incluye la administración a un sujeto que necesite una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un cocrystal de este invento o una composición de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0049] En un aspecto, la invención está dirigida a un cocrystal que consta de un compuesto de la fórmula **I**



y de un formador de cocrystal (CCF) seleccionado a partir de ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico, en donde cada R¹ y R² es hidrógeno o deuterio.

[0050] En una presentación, el compuesto de la fórmula **I** es (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Compuesto 1).

[0051] En otra presentación, el compuesto de la fórmula **I** es (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Compuesto 2).

[0052] En una presentación, la invención brinda un cocrystal que incluye un compuesto de la fórmula **I** y ácido adípico como el CCF. En una presentación más, el patrón de difracción de rayos X de polvo (X-ray powder diffraction, XRPD) de este cocrystal exhibe picos en aproximadamente 6,46; 7,91; 11,92; 12,26; 12,99; 14,19; 18,68 y 19,07-Theta. En otra presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos como se muestra en la Figura 1. En otra presentación más, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos como se muestra en la Figura 2. En otra presentación más, su termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) muestra puntos de fundición a aproximadamente 195 °C y a aproximadamente 245 °C.

[0053] En una presentación, la invención brinda un cocrystal que incluye un compuesto de la fórmula **I** y ácido cítrico como el CCF. En una presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos en aproximadamente 7,44; 8,29; 11,35; 13,26; 15,49; 21,55 y 23,57-Theta. En otra presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos como se muestra en la Figura 3. En otra presentación más, un compuesto de la fórmula **I** y el CCF están ambos en estado sólido (p. ej., cristalino) y están unidos de manera no covalente (es decir, mediante ligado de hidrógeno).

[0054] En una presentación, la invención brinda un cocrystal que incluye un compuesto de la fórmula **I** y ácido fumárico como el CCF. En una presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos en aproximadamente 8,26; 10,11; 14,97; 16,61; 17,22; 25,20 y 26,01-Theta. En otra presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos como se muestra en la Figura 4. En otra presentación más, un compuesto de la fórmula **I** y el CCF están ambos en estado sólido (p. ej., cristalino) y están unidos de manera no covalente (es decir, mediante ligado de hidrógeno).

[0055] En una presentación, la invención brinda un cocrystal que incluye un compuesto de la fórmula **I** y ácido maleico como el CCF. En una presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos en aproximadamente 6,21; 10,43; 11,28; 12,41; 13,26; 18,87 y 21,08-Theta. En otra presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos como se muestra en la Figura 5. En otra presentación más, un compuesto de la fórmula **I** y el CCF están ambos en estado sólido (p. ej., cristalino) y están unidos de manera no covalente (es decir, mediante ligado de hidrógeno).

[0056] En una presentación, la invención brinda un cocrystal que incluye un compuesto de la fórmula **I** y ácido succínico como el CCF. En una presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos en aproximadamente 8,02; 12,34; 14,78; 17,32; 19,56 y 20,06-Theta. En otra presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos como se muestra en la Figura 6. En otra presentación, un compuesto de la fórmula **I** y el CCF están ambos en estado sólido (p. ej., cristalino) y están unidos de manera no covalente (es decir, mediante ligado de hidrógeno).

[0057] En otra presentación más, la invención brinda un cocrystal que incluye un compuesto de la fórmula **I** y ácido benzoico como el CCF. En una presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos en 8,70; 13,90; 15,62; 17,65; 18,15; 20,77 y 24,72-Theta. En otra presentación, el patrón de XRPD de este cocrystal exhibe picos como se muestra en la Figura 7. En otra presentación, un compuesto de la fórmula **I** y el CCF están ambos en estado sólido (p. ej., cristalino) y están unidos de manera no covalente.

[0058] En una presentación, la invención brinda cocristales de la fórmula (Compuesto **1**)_n:(AA)_m, en donde n es 1 y m está entre 0,4 y 2,1. En una presentación, n es 1 y m está entre 0,9 y 3,1. En una presentación para cocristales compuestos de ácido adípico, n es aproximadamente 2 y m es aproximadamente 1. En una presentación para cocristales compuestos de ácido adípico, n es aproximadamente 2 y m es aproximadamente 1.

[0059] En una presentación, la invención brinda cocristales de la fórmula (Compuesto **2**)_n:(AA)_m, en donde n es 1 y m está entre 0,4 y 2,1. En una presentación para cocristales compuestos de ácido adípico, n es aproximadamente 2 y m es aproximadamente 1.

[0060] En otra presentación, la invención brinda un cocrystal de un compuesto de la fórmula **I** y CCF ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico, en donde el cocrystal es un sólido a temperatura ambiente y el compuesto de la fórmula **I** y CCF interactúan mediante enlaces no covalentes. En ciertas presentaciones, las interacciones de enlaces no covalentes entre el compuesto de la fórmula **I** y CCF incluyen ligado de hidrógeno e interacciones van der Waals. En una presentación, el CCF es ácido adípico.

[0061] En una presentación, la invención brinda un cocrystal del Compuesto (**1**) y CCF ácido adípico, en donde la relación molar del Compuesto (**1**) en relación con el ácido adípico es aproximadamente de 2:1.

[0062] En otra presentación, la invención brinda un cocrystal del Compuesto (**2**) y CCF ácido adípico, en donde la relación molar del Compuesto (**2**) en relación con el ácido adípico es aproximadamente de 2:1.

[0063] En otra representación, el cocrystal del Compuesto (**2**) y CCF ácido adípico (cocrystal de ácido adípico del Compuesto (**2**)) está en la Forma A o B polimórfica. Las Formas A y B polimórficas son dos polimorfos conformacionales del cocrystal de ácido adípico del Compuesto (**2**). En otra representación más, el cocrystal del Compuesto (**1**) y CCF ácido adípico (cocrystal de ácido adípico del Compuesto (**1**)) está en la Forma A o B polimórfica. Las Formas A y B polimórficas son dos polimorfos conformacionales del cocrystal de ácido adípico del Compuesto (**1**) y sus espectroscopías de resonancia magnética nuclear de estado sólido ¹³C son esencialmente las mismas que aquellas para las Formas A y B polimórficas del Compuesto (**2**).

[0064] En una presentación específica, la Forma A polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido ¹³C de aproximadamente 117,1; 96,8; 95,7; 27,6 y 14,8 ppm. En otra presentación específica, la Forma A polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética

nuclear de estado sólido ^{13}C de aproximadamente 161,6; 154,5; 117,1; 96,8; 95,7; 51,5; 50,2; 27,6; 25,6; 18,5 y 14,8 ppm. En otra presentación específica más, la Forma A polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{13}C de aproximadamente 179,4; 168,4; 161,6; 158,3; 154,5; 147,8; 145,7; 143,2; 141,8; 124,6; 117,1; 96,8; 95,7; 51,5; 50,2; 31,2; 30,1; 27,6; 25,6; 18,5 y 14,8 ppm. En otra presentación específica más, la Forma A polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{13}C como se muestra en la Figura 16 o 17.

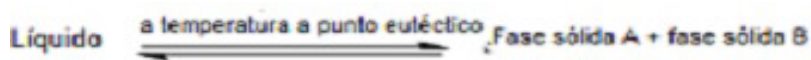
[0065] En una presentación específica, la Forma A polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{13}C de aproximadamente 117,9; 97,3; 94,0; 26,7 y 15,7 ppm. En otra presentación específica, la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{13}C de aproximadamente 161,7; 153,8; 117,9; 97,3; 94,0; 50,7; 25,3; 26,7; 18,8 y 15,7 ppm. En otra presentación específica más, la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{13}C de aproximadamente 179,1; 168,3; 158,1; 147,2; 142,4; 125,8; 124,5; 117,9; 97,3; 94,0; 32,3; 30,1; 26,7 y 15,7 ppm. En otra presentación específica más, la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{13}C como se muestra en la Figura 17.

[0066] En otra presentación más, el cocrystal del Compuesto (2) y CCF ácido adípico (cocrystal de ácido adípico del Compuesto (2)) se encuentra en una mezcla de las Formas A y B polimórficas. En otra presentación más, el cocrystal del Compuesto (1) y CCF ácido adípico (cocrystal de ácido adípico del Compuesto (1)) se encuentra en una mezcla de las Formas A y B polimórficas.

[0067] La presente invención abarca a los cocristales de un compuesto de la fórmula **I** y CCF descritos anteriormente en forma aislada, pura o en una mezcla como una composición sólida cuando se mezclan con otros materiales, por ejemplo, la forma libre del Compuesto de la fórmula **I** o el CCF libre. En una presentación, la invención brinda composiciones farmacéuticamente aceptables que constan de los cocristales de un compuesto de la fórmula **I** y el CCF descrito anteriormente y un CCF libre adicional. En una presentación específica, las composiciones que constan de los cocristales del Compuesto (1) o (2) y CCF ácido adípico descrito anteriormente y ácido adípico adicional. En algunas presentaciones específicas, la relación molar global del compuesto de la fórmula **I** en relación con CCF (tanto parte de los cocristales como el CCF libre, p.ej., ácido adípico en los cocristales y en el ácido adípico

libre) en tales composiciones está dentro de un rango de aproximadamente 1: 0,55 a aproximadamente 1:100. En otras presentaciones específicas, la relación molar global del compuesto de la fórmula **I** en relación con CCF en tales composiciones está dentro de un rango de aproximadamente 1:0,55 a aproximadamente 1: 50. En otras presentaciones específicas, la relación molar global del compuesto de la fórmula **I** en relación con CCF en tales composiciones está dentro de un rango de aproximadamente 1:0,55 a aproximadamente 1: 10. En algunas presentaciones específicas, la relación de peso general del compuesto de la fórmula **I** en relación con CCF en tales composiciones está dentro de un rango de aproximadamente 85% en peso: 15% en peso a aproximadamente 60% en peso: 40% en peso. En otras presentaciones específicas, la relación de peso general del compuesto de la fórmula **I** en relación con CCF está dentro de un rango de aproximadamente 70% en peso:30 % en peso a aproximadamente 60% en peso: 40% en peso. En otras presentaciones más, la relación de peso general del compuesto de la fórmula **I** en relación con CCF es de aproximadamente 65 % en peso:35 % en peso.

[0068] En otra presentación, la invención brinda composiciones sólidas eutécticas compuestas de: (a) un cocristal que consta de un compuesto de la fórmula (**I**) y un CCF seleccionado a partir del ácido adípico, en donde cada R^1 y R^2 es hidrógeno o deuterio y en donde la relación molar del compuesto de la fórmula **I** en relación con el ácido adípico es de aproximadamente 2 a 1; y (b) ácido adípico. Como aquí se utiliza, el término “sólido eutéctico” significa el material sólido que resulta a partir de una reacción eutéctica conocida en la técnica. Sin estar ligado a una teoría en particular, una reacción eutéctica se define de la siguiente manera:



En la reacción eutéctica, una fase líquida sola y dos fases sólidas coexisten al mismo tiempo y están en equilibrio químico. Forma una súper estructura o microestructura al enfriarse que libera de una sola vez todos sus componentes en una mezcla líquida (se derrite) en una temperatura específica (la temperatura eutéctica).

[0069] En una presentación, la relación de peso general del compuesto de la fórmula **I** respecto al ácido adípico en las composiciones eutécticas sólidas se encuentra en un rango comprendido entre 70% en peso:30% en peso a aproximadamente 60% en peso: 40% en peso. En otra presentación más, la relación de peso general del compuesto de la fórmula **I** respecto al ácido adípico se encuentra en un rango comprendido entre aproximadamente 65%

en peso:35% en peso. En otra presentación más, la relación molar del cocrystal de un compuesto de la fórmula **I** respecto al ácido adípico es de aproximadamente 1 a 1,03.

[0070] La forma pura significa que la forma polimórfica o de cocrystal particular consta de más del 95% (p/p), por ejemplo, más del 98% (p/p), más del 99% (p/p%), más del 99,5% (p/p) o más del 99,9% (p/p).

[0071] Más específicamente, la presente invención también brinda composiciones farmacéuticamente aceptables en donde cada uno de los cocrisales o formas polimórficas están en la forma de una composición o en una mezcla de la forma polimórfica con una o más formas cristalinas, solvato, amorfa u otra polimórfica o sus combinaciones del mismo. Por ejemplo, en una presentación, las composiciones constan de la Forma A del cocrystal de ácido adípico del Compuesto (2) junto con una o más de las formas polimórficas del Compuesto (2), tales como la forma amorfa, hidratos, solvatos y/u otras formas o sus combinaciones del mismo. En una presentación específica, las composiciones constan de la Forma A del cocrystal de ácido adípico del Compuesto (2) junto con la Forma B del cocrystal de ácido adípico del Compuesto (2). Más específicamente, la composición puede constar de pequeñas cantidades de hasta el 100% de la forma polimórfica específica o cualquier cantidad, por ejemplo, en un rango del 0,1%-0,5%; 0,1%-1%; 0,1%-2%; 0,1%-5%; 0,1%-10%; 0,1%-20%; 0,1%-30%; 0,1%-40%; 0,1%-50%; 1%-50% o bien 10%-50% por peso basado en la cantidad total del compuesto de la fórmula **I** en la composición. Opcionalmente, la composición puede constar de al menos el 50%; 60%; 70%; 80%; 90%; 95%; 97%; 98%; 99%; 99,5% o 99,9% por peso de la forma polimórfica específica basado en la cantidad total del compuesto de la fórmula **I** en la composición.

[0072] En una presentación, los compuestos de conformidad con la presente invención se brindan en la forma de un solo enantiómero al menos un 95%, al menos un 97% y al menos un 99% libre del enantiómero correspondiente.

[0073] En una presentación más, los compuestos de conformidad con la presente invención se encuentran en la forma del enantiómero (+) al menos un 95% libre del enantiómero (-) correspondiente.

[0074] En una presentación más, los compuestos de conformidad con la presente invención se encuentran en la forma del enantiómero (+) al menos un 97% libre del enantiómero (-) correspondiente.

[0075] En una presentación más, los compuestos de conformidad con la presente invención se encuentran en la forma del enantiómero (+) al menos un 99% libre del enantiómero (-) correspondiente.

[0076] En una presentación más, los compuestos de conformidad con la presente invención se encuentran en la forma del enantiómero (-) al menos un 95% libre del enantiómero (+) correspondiente.

[0077] En una presentación más, los compuestos de conformidad con la presente invención se encuentran en la forma del enantiómero (-) al menos un 97% libre del enantiómero (+) correspondiente.

[0078] En una presentación más, los compuestos de conformidad con la presente invención se encuentran en la forma del enantiómero (-) al menos un 99% libre del enantiómero (+) correspondiente.

[0079] La presente invención también brinda métodos para realizar los cocristales descritos anteriormente. En una presentación, los métodos constan de molienda, calor, sublimación, coderretimiento o contacto mediante (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida o (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización para formar el cocrystal en la fase sólida, en donde el formador de cocristales se selecciona a partir del ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico.

[0080] En otra presentación, los métodos constan de mezclar un compuesto de la fórmula (I) con un CCF seleccionado a partir del ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico a una temperatura elevada para formar el cocrystal. El compuesto de la fórmula (I) puede mezclarse con el CCF para generar una mezcla del compuesto y el CCF, y luego la mezcla del compuesto y el CCF se calientan a una temperatura elevada para formar el cocrystal. Opcionalmente, los pasos de mezcla y calentamiento pueden realizarse al mismo tiempo.

[0081] En una presentación específica, el CCF es ácido adípico y el compuesto de la fórmula (I) se mezcla con ácido adípico a una temperatura elevada en un rango de aproximadamente 110 °C y 195°C para formar el cocrystal. En otra presentación específica, la temperatura elevada se encuentra en el rango de aproximadamente 130 °C y aproximadamente 180°C o bien en un rango de aproximadamente 140 °C y aproximadamente 160°C.

[0082] En otra presentación específica, el CCF es ácido adípico y se mezcla el 10% en peso a aproximadamente 85% en peso del compuesto (I) y aproximadamente el 90% en peso a 15% en peso del ácido adípico. En otra presentación específica más, aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 80% en peso y el ácido adípico es aproximadamente 70% en

peso a aproximadamente 20% en peso. En otra presentación específica, el compuesto (**I**) es aproximadamente 80% en peso a aproximadamente 50% en peso y el ácido adípico es aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 20% en peso. En otra presentación específica, el compuesto (**I**) es aproximadamente 60% en peso a 70% en peso y el ácido adípico es aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 30% en peso. En otra presentación específica, el compuesto (**I**) es aproximadamente 65% en peso y el ácido adípico es aproximadamente 35% en peso.

[0083] En una presentación más, el método incluye: brindar el compuesto de la fórmula **I**; brindar el formador de cocristales; moler, calentar, cosublimar, coderretir o contactar en la solución el compuesto de la fórmula **I** con el formador de cocrystal bajo condiciones de cristalización como para formar el cocrystal en la fase sólida; y luego, opcionalmente, aislar el cocrystal formado de ese modo. En algunas presentaciones específicas, la realización de un cocrystal de un compuesto de la fórmula **I** y el CCF incluye brindar el compuesto de la fórmula **I** y ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico en una relación molar de aproximadamente 1 a 0,55 a aproximadamente 1 a 3,6, respectivamente. En algunas presentaciones específicas, la realización de un cocrystal de un compuesto de la fórmula **I** y el CCF incluye brindar el compuesto de la fórmula **I** y ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico en una relación molar de aproximadamente 1 a 1,2 a aproximadamente 1 a 3,6, respectivamente.

[0084] En otra presentación, la invención proporciona métodos para modular una propiedad química o física de interés (tal como el punto de fusión, solubilidad, disolución, higroscopicidad y biodisponibilidad) de un cocrystal con un compuesto de fórmula **I** y ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico. Los métodos incluyen: la medición de la propiedad química o física de interés para el compuesto de la fórmula **I** y el CCF; la determinación de la fracción molar del compuesto de la fórmula **I** y el CCF que resultará en la modulación deseada de la propiedad física o química de interés; y la preparación del cocrystal con la fracción molar, tal como fue determinada.

[0085] Como se usan en el presente, las definiciones a continuación serán aplicables a menos que se indique lo contrario. A efectos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, y el Manual de Química y Física, 75^o Ed. 1994. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en «Química Orgánica, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y “Química Orgánica Avanzada de March,” 5^o Ed., Smith, M.B. and March, J.,

ediciones. John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia/

[0086] En el caso de las asignaciones máximas de XRPD, el término «aproximadamente» implica un rango de $\pm 0,2$ relativo al valor establecido. En el caso de los espectros de la RMN en estado sólido ^{13}C , el término «aproximadamente» implica un rango de $\pm 0,1$ relativo al valor establecido. De lo contrario, el término «aproximadamente» implica un valor de $\pm 10\%$ del valor establecido. Cuando el término va seguido de una serie de números, aplica para cada uno de los números de la serie.

[0087] Para los compuestos de la invención en los que R^1 o R^2 es deuterio, la proporción de deuterio a hidrógeno es de al menos 5 a 1. En algunas presentaciones, la proporción de deuterio a hidrógeno es de al menos 9 a 1. En otras presentaciones, la proporción de deuterio a hidrógeno es de al menos 19 a 1.

[0088] Los métodos para preparar y caracterizar un cocrystal están bien documentados en la biografía. Consulte, por ejemplo, Trask et al., *Chem. Commun.*, 2004, 890-891; y 0. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2004, 1889-1896. Por lo general, los métodos también son adecuados para preparar y caracterizar cocrisales de esta invención.

[0089] Algunos ejemplos de preparaciones de cocrisales con un ingrediente farmacéutico activo y el CCF incluyen la extrusión del fundido caliente, trituración en molino de bolas, derretimiento en bloque de reacción, disolvente de evaporación, conversión líquida, fusión, sublimación o modelado. En el método de trituración en molino de bolas, algunas proporciones de los componentes del cocrystal (tal como un compuesto de interés, como el compuesto de la fórmula **I** de esta invención, y el CCF) se mezclan y se Trituran en dicho molino. De manera opcional, se puede agregar un disolvente tal como metiletilcetona, cloroformo o agua a la mezcla que está siendo triturada en el molino de bolas. Luego de la trituración, la mezcla puede secarse al vacío a temperatura ambiente o en caliente, lo cual suele proporcionar un producto en polvo. En el método de derretimiento, los componentes de un cocrystal (p.ej., un CCF y un compuesto de la fórmula **I**) se mezclan, de manera opcional con un disolvente tal como un acetonitrilo. Posteriormente, la mezcla se introduce en un bloque de reacción con la tapa cerrada y se calienta hasta la endotermia. La mezcla obtenida se enfría y, en caso de utilizar un disolvente, se retira. En el método de disolvente de evaporación, primero se disuelve cada componente de un cocrystal en un disolvente (por ejemplo, una mezcla de disolventes, tal como un azeótropo metanol/diclorometano o tolueno/acetonitrilo (p.ej., 50/50 por volumen)), y luego las soluciones se mezclan juntas. Así, la mezcla puede asentarse y el disolvente puede evaporarse hasta sequedad para producir

el cocrystal. En el método de extrusión del fundido caliente (HME), un material nuevo (el extrusado) se forma a través de su introducción en un orificio o molde (extrusor), en condiciones controladas, tales como la temperatura, la mezcla, la tasa de alimentación y la presión. Por lo general, un extrusor consta de una plataforma que utiliza un sistema de tracción, un barril de extrusión, un tornillo rotante dispuesto sobre un tornillo de eje y un molde de extrusión para establecer la forma del producto. Como alternativa, el molde de extrusión puede quitarse, y el producto puede ser moldeado por otros medios. Normalmente, los parámetros del proceso se controlan a través de la conexión a una unidad de control electrónica central. El sistema de accionamiento de extrusión por lo general incluye un motor, una caja de velocidades, un enlace y rodamientos axiales, mientras que el barril y el tornillo suelen utilizarse en una configuración modular. En la invención se puede utilizar cualquiera de las técnicas de HME conocidas en la industria, como por ejemplo Gavin P. Andrews et al., “Extrusión del fundido caliente: una técnica de entrega de medicamento emergente”, *Pharmaceutical Technology Europa*, Volumen 21, Número 1 (2009). En una presentación, los cocristales de la invención se preparan mediante extrusión del fundido caliente.

[0090] Entre los ejemplos de los métodos de caracterización podemos encontrar el análisis termogravimétrico (TGA), la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la difracción de rayos x por polvo (XRPD), la espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN-ss), análisis de solubilidad, la sorción de vapor dinámica, el análisis de efluentes gaseosos infrarrojos y la estabilidad de la suspensión. El TGA puede utilizarse para investigar la presencia de solventes residuales en una muestra de cocrystal y para identificar la temperatura a la que se lleva a cabo la descomposición de cada muestra de cocrystal. La DSC puede implementarse para buscar termotransiciones que tienen lugar en una muestra de cocrystal como una función de la temperatura y determinar el punto de fusión de cada muestra de cocrystal. La XRPD puede utilizarse para la caracterización estructural del cocrystal. Se puede llevar a cabo un análisis de solubilidad para reflejar los cambios en el estado físico de cada muestra de cocrystal. El análisis de estabilidad de la suspensión puede implementarse para determinar la estabilidad química de una muestra de cocrystal en un disolvente.

Sales Farmacéuticamente Aceptables

[0001] La presente invención también incluye cocristales formados con sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula **I**. Además, la terapia combinada de la invención descrita a continuación comprende la administración de los compuestos de la fórmula **I** y de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma y sus

cocristales aquí mencionados. Los compuestos de la fórmula **I** pueden existir en la forma libre para el tratamiento o como sal farmacéuticamente aceptable, según proceda.

[0002] Una «sal farmacéuticamente aceptable» implica cualquier sal no-tóxica de un compuesto de esta invención que, al ser administrada en un recipiente, puede proporcionar un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo inhibitoriamente activo de la misma, directa o indirectamente. Como se usa en el presente, el término «metabolito o residuo inhibitoriamente activo de la misma» implica que un metabolismo o residuo de la misma también es un inhibidor de proteínas quinasa dependientes de ADN.

[0003] Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la industria. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describe detalladamente las sales farmacéuticamente aceptables en *J. Ciencias Farmacéuticas*, **1977**, 66, 1-19, incorporado en este documento como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Dichas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácido pueden prepararse mediante 1) la reacción del compuesto purificado en su forma libre de base con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) el aislamiento de la sal así formada.

[0004] Entre los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables se encuentran las sales de un grupo amino formado por ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o por ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o formadas mediante el uso de otros métodos implementados en el área, como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, blomhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

[0005] Las sales de adición de base pueden prepararse mediante 1) la reacción del compuesto purificado en su forma libre de ácido con una base orgánica o inorgánica

adecuada y 2) el aislamiento de la sal así formada. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen las sales de metales alcalinos (p.ej. sodio, litio y potasio), metales alcalinotérreos (p.ej. magnesio y calcio), amonio y $N^+(C_{1-4} \text{alquilo})_4$. La invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos revelados en este documento. Se puede obtener productos de agua o solubles en aceite o dispersables a través de dicha cuaternización.

[0006] Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amonio formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Se pueden utilizar otros ácidos y bases, aunque no sean farmacéuticamente aceptables en sí, en la preparación de sales útiles como intermedio para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables.

Usos de cocristales y composiciones farmacéuticas de la invención

[0091] Se puede usar una cantidad efectiva de un cocrystal o composición farmacéutica de la invención para tratar enfermedades implicadas o asociadas con el cáncer. Una cantidad efectiva es la cantidad requerida para lograr un efecto terapéutico en el sujeto tratado, p.ej., un paciente. Como se usa en el presente, los términos «sujeto» y «paciente» se utilizan indistintamente. Los términos «sujeto» y «paciente» se refieren a un animal (p.ej., un ave tal como una gallina, codorniz o pavo, o un mamífero), específicamente un «mamífero» incluyendo un no primate (p.ej., una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, conejillo de Indias, rata, gato, perro y ratón) y un primate (p.ej., un mono, chimpancé y un humano), y más específicamente un ser humano. En una presentación, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (p.ej., un caballo, vaca, cerdo y oveja) o un animal doméstico (p.ej., un perro, gato, conejillo de Indias o conejo). En una presentación preferente, el sujeto es un «ser humano».

[0092] La cantidad precisa del compuesto administrado al sujeto dependerá del modo de administración, del tipo y la gravedad del cáncer y de las características del sujeto, como su estado de salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los medicamentos. El experto podrá determinar las dosis apropiadas según estos y otros factores. Al coadministrarlo con otros agentes, p.ej., cuando se coadministra con un medicamento contra el cáncer, la «cantidad efectiva» del segundo agente dependerá en el tipo de fármaco utilizado. La posología adecuada es conocida por sus agentes aprobados, y puede ser modificada por el experto en función de la condición del sujeto, el tipo de condición(es) a

tratar y la cantidad de un compuesto utilizado de aquellos descritos en el presente. En los casos en los que no se especifica una cantidad, se dará por sentada la utilización de una cantidad efectiva. Por lo general, la posología puede escogerse de acuerdo con diversos factores incluyendo la alteración a tratar y la gravedad del mismo; la actividad del compuesto específico en uso; el compuesto específico en uso; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; la hora y vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico en uso; la función renal y hepática del sujeto y el compuesto particular de la sal del mismo, la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico en uso y factores similares conocidos en la industria médica. El experto puede determinarlo fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los compuestos descritos en el presente que sean necesarios para tratar, prevenir, inhibir (total o parcialmente) o detener el avance de la enfermedad.

[0093] La cantidad efectiva de un cocrystal o una composición farmacéutica de una invención tiene entre alrededor de 0,1 y alrededor de 200 mg/kg de peso corporal/día. En una presentación, la cantidad efectiva de un cocrystal o una composición farmacéutica de la invención es de entre alrededor de 1 y hasta alrededor de 50 mg/kg de peso corporal/día. En otra presentación, la cantidad efectiva de un cocrystal o una composición farmacéutica de una invención tiene entre alrededor de 2 y alrededor de 20 mg/kg de peso corporal/día. Según reconocen los expertos, las dosis efectivas también variarán en función de la vía de administración, el uso de excipiente y la posibilidad de su uso junto con otros tratamientos terapéuticos que incluyen el uso de otros agentes terapéuticos y/o terapia.

[0094] Los cocrystal o las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse al sujeto que necesite las mismas (p.ej., células, un tejido o un paciente (incluyendo un animal o un ser humano) a través de un método que permita la entrega de un compuesto de la fórmula I, p.ej., oral, intravenosa o parenteralmente. Por ejemplo, pueden administrarse mediante comprimidos, tabletas, cápsulas, aerosoles, supositorios o formulaciones líquidas para su ingesta o inyección.

[0095] Como se describe anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención además incluyen un excipiente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante o un vehículo que, como se usa en el presente, incluye todos los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, recursos para la dispersión o suspensión, agentes de acción de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, en función de las formas farmacéuticas específicas requeridas. En Remington: *Ciencia y Práctica de la Farmacia*, Edición 21^o, 2005,

ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y *Enciclopedia de la Tecnología Farmacéutica*, ed. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, cuyo contenido se incorpora como referencia en el presente, se divulgan distintos excipientes utilizados al formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas de la preparación de las mismas. Salvo en la medida en que cada medio excipiente convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, como al producir cualquier efecto biológico indeseado o interactuando perjudicialmente con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso debe estar dentro del alcance de esta invención.

[0096] Un excipiente farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhibe la actividad biológica de los compuestos de manera indebida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables deben ser biocompatibles, p.ej., no tóxicos, no inflamatorios, no inmunógenos o estar desprovistos de otras reacciones no deseadas o efectos secundarios luego de administrarlo a un sujeto. Se pueden utilizar técnicas de formulación farmacéutica convencionales.

[0097] Según decida el formulador, los siguientes ejemplos de materiales que pueden funcionar como excipientes farmacéuticamente aceptables también pueden estar presentes en la composición. Entre ellos se pueden citar, aunque no a título exhaustivo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas en suero (tal como albúmina sérica humana), sustancias amortiguadoras (como tween 80, fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio), mezclas glicéricas parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos (tal como sulfato de protamina, fosfato disódico de hidrógeno, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio o sales de zinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y supositorios de cera; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como glicol de polipropileno o glicol de polietileno; ésteres tales como etil oleato y etil laurato; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; soluciones amortiguadoras de alcohol etílico y fosfato, así como otros lubricantes

compatibles no tóxicos como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

[0098] En un ejemplo específico, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención constan de metilcelulosa, tal como aproximadamente 0,5% en peso de metilcelulosa. En otro ejemplo específico, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención constan de metilcelulosa y ácido benzoico, tal como aproximadamente 0,5% en peso de metilcelulosa y aproximadamente 0,2% en peso de ácido benzoico. En otro ejemplo específico, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención constan de metilcelulosa y ácido benzoico, tal como aproximadamente 0,5% en peso de metilcelulosa, aproximadamente 0,1% en peso de ácido benzoico con aproximadamente 0,1% en peso de benzoato sódico. En algunas presentaciones, las composiciones farmacéuticas además incluyen ácido adípico libre (un CCF libre que no es un CCF de los cocristales de la invención). Dicho ácido adípico tiene una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 5 mg/[vehículo g], a aproximadamente 10 mg/[vehículo g], como aproximadamente 8,8 mg/[vehículo g].

[0099] Cualquiera de las formas farmacéuticas que incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas, pueden utilizarse para la administración oral. En el caso de las tabletas de uso oral, los excipientes comúnmente utilizados incluyen, sin limitarse a, lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se agregan agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, entre los diluyentes convenientes podemos incluir lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para el uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar agentes endulzantes, saborizantes o colorantes.

[00100] Las formas farmacéuticas líquidas por vía oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados frecuentemente, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (específicamente aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germinal, de oliva, ricino y sésamo), glicerina, alcohol tetrahidrofurfurílico, glicoles de polietileno y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas

de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes.

[00101] Las formas farmacéuticas sólidas por vía oral incluyen cápsulas, tabletas, comprimidos, polvos y gránulos. En dichas formas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como citrato de sodio o fosfato dicálcico o a) rellenos o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-- agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de solución como la parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerilo, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y h) lubricantes como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicoles de polietileno sólido, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, tabletas y comprimidos, la forma farmacéutica también puede incluir agentes amortiguadores.

[00102] También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina con relleno duro que utilizan dichos excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como también glicoles de polietileno de peso molecular y similares. Las formas sólidas de las tabletas, caramelos confitados, cápsulas, comprimidos y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cáscaras como cápsulas recubiertas y otros recubrimientos conocidos en la industria de la formulación farmacéutica. De manera opcional, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición de modo que liberen sólo el/los ingrediente/s activo/s o, preferentemente, en una parte específica del tracto intestinal, opcionalmente, en forma diferida. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse se encuentran sustancias poliméricas y ceras. También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina con relleno duro que utilizan dichos excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como también glicoles de polietileno de peso molecular y similares.

[00103] Como se señaló anteriormente, en la invención también pueden implementarse formas microencapsuladas con uno o más excipientes. Las formas sólidas de las tabletas, caramelos confitados, cápsulas, comprimidos y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cáscaras como cápsulas recubiertas, cápsulas de control de liberación y

otros recubrimientos conocidos en la industria de la formulación farmacéutica. En dichas formas sólidas de dosificación, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte como la sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden incluir sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, p.ej., lubricantes de formación de comprimidos y otros recursos para la formación de comprimidos como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, tabletas y comprimidos, la forma de dosificación también puede incluir agentes amortiguadores. De manera opcional, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición de modo que liberen sólo el/los ingrediente/s activo/s o, preferentemente, en una parte específica del tracto intestinal, opcionalmente, en forma diferida. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden utilizarse se encuentran sustancias poliméricas y ceras.

[00104] Los preparados inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse en función de la técnica conocida utilizando agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión adecuados. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar se encuentra el agua, solución de Ringer, U.S.P. (Farmacopea de los Estados Unidos) y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se utilizan tradicionalmente como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, se utilizan en la preparación de inyectables.

[00105] Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

[00106] Las formas inyectables estériles pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con las técnicas conocidas en la industria, utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar se encuentra el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica.

Además, los aceites fijos estériles se utilizan tradicionalmente como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles para la preparación de inyectables, tal como los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Dichas soluciones o suspensiones de aceite también pueden incluir un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, como la carboximetilcelulosa o los agentes dispersantes similares que se utilizan frecuentemente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros surfactantes comúnmente utilizados, como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad, que suelen utilizarse en la fabricación de sólidos, líquidos u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, también pueden utilizarse a efectos de la formulación.

[00107] Con el fin de prolongar el efecto de los compuestos activos administrados, suele ser conveniente demorar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de cristalina o un material amorfo con baja solubilidad en agua. Así, la tasa de absorción del compuesto depende de la tasa de disolución que, a su vez, dependerá del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, se conseguirá la absorción tardía de una forma de compuesto administrada parenteralmente mediante la disolución o suspensión del compuesto en un vehículo aceitoso. Las formas inyectables de depósito se crean formando matrices microencapsuladas del compuesto activo en polímeros biodegradables como polilactida-poliglicolida. Según la proporción del compuesto activo al polímero y la naturaleza del polímero específico utilizado, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables se encuentran los poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[00108] Las formulaciones descritas anteriormente adaptadas para otorgar la liberación sostenida del ingrediente activo pueden utilizarse cuando se desee.

[00109] Las composiciones para la administración rectal o vaginal son particularmente supositorios que pueden prepararse mezclando el compuesto activo con excipientes no irritantes o portadores como manteca de cacao, polietilenglicol o un supositorio de cera que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal, por lo que se derriten en recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[00110] Las formas farmacéuticas para la administración tópica y transdérmica incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o amortiguador necesario, según proceda. La formulación oftálmica y las gotas para el oído y los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Además, también se pueden utilizar parches transdérmicos, que tienen la ventaja agregada de proporcionar la distribución controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de absorción también pueden utilizarse para aumentar el flujo del compuesto sobre la piel. La tasa puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispensando el compuesto en una matriz o gel polímero.

[00111] Como alternativa, los compuestos activos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con las técnicas conocidas en la industria de la formulación farmacéutica, y pueden prepararse como soluciones salinas, utilizando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, aceleradores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[00112] Los cocristales o las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden distribuirse mediante implantación (p.ej., quirúrgicamente) de los mismos con un dispositivo implantable. Los ejemplos de dispositivos implantables incluyen, pero no se limitan a, stents, bombas de liberación, filtros vasculares y compuestos implantables de liberación controlada. Se puede utilizar cualquier dispositivo implantable para distribuir un compuesto de la fórmula **I** como el ingrediente activo en los cocristales o las composiciones farmacéuticas de esta invención, siempre que 1) el dispositivo, el compuesto de la fórmula **I** y cualquier composición farmacéutica incluyendo el compuesto sean biocompatibles, y 2) que el dispositivo pueda distribuir o liberar una cantidad efectiva del compuesto para conferir un efecto terapéutico en el paciente tratado.

[00113] La transferencia de agentes terapéuticos mediante stents, bombas de infusión (p.ej., bombas mini-osmóticas) y otros dispositivos implantables es conocida en la industria. Consulte, p.ej., «Descubrimientos Recientes en Stents Cubiertos» por Hofma et al., publicado en *Informes Actuales de Cardiología Intervencionista*, 2001, 3: 28-36, cuyos contenidos son incorporados en el presente en su totalidad, incluyendo las referencias allí citadas. Se pueden

encontrar otras descripciones de dispositivos implantables, tales como stents, en las Patentes estadounidense N.º. 6.569, 195 y 6.322.847, y Números de Publicación Internacional PCT WO 04/0044405, WO 04/0018228, WO 03/0229390, WO 03/0228346, WO 03/0225450, WO 03/0216699, y WO 03/0204168, cada una de las cuales (al igual que otras publicaciones mencionadas en el presente) se incorporan en este documento en su totalidad.

[00114] Los compuestos activos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como forma farmacéutica de dosis unitaria. El término «forma farmacéutica de dosis unitaria» se refiere a las unidades particulares físicamente adecuadas como dosis unitaria para los sujetos bajo tratamiento; cada unidad cuenta con una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente junto con un portador farmacéutico apropiado. La forma farmacéutica de dosis unitaria puede ser de una dosis diaria individual o una de dosis diarias múltiples (p.ej., aproximadamente 1 a 4 o más veces por día). Cuando se implementan dosis diarias múltiples, la forma farmacéutica de dosis unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis. La cantidad del compuesto activo en una forma farmacéutica de dosis unitaria variará según, por ejemplo, el huésped tratado y la vía de administración específica, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg/kg peso corporal/día.

[00115] En una presentación, la invención se orienta a métodos para potenciar un régimen terapéutico para el tratamiento del cáncer. Los métodos incluyen el paso de administrar una cantidad efectiva de un cocrystal de la invención o una composición farmacéutica de la misma a un individuo que la necesita. Sin estar vinculados a una teoría particular, los compuestos de la fórmula I y los cocrystal de los mismos pueden inhibir la proteína quinasa dependiente de ADN. La proteína quinasa dependiente de ADN desempeña una función importante en la supervivencia celular, por ejemplo, de las células cancerosas, luego del daño al ADN a través de su actividad reparando roturas de doble cadena (DSB) por recombinación no homóloga (NHEJ.) La selección de proteína quinasa dependiente de ADN, por lo tanto, puede mejorar los resultados del paciente con cáncer, principalmente en pacientes con cáncer que reciben terapias para inducir rotura de doble cadena (Double-Strand Break, DSB) en células tumorales debido a que las DSB en células tumorales no se pueden reparar y llevan rápidamente a la muerte de la célula. En algunas presentaciones, los métodos de invención potencian el régimen terapéutico para inducir DSB. Algunos ejemplos de tales terapias incluyen radioterapia (Radiation Therapy, RT) y ciertas quimioterapias como inhibidores de la topoisomerasa I (p. ej., topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y otros derivados), inhibidores de la topoisomerasa II (p. ej., etopósido y doxil), intercaladores de ADN (p. ej.,

doxorubicina y epirubicina), radiomiméticas (p. ej., bleomicina), inhibidores de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (enzyme poly ADP ribose polymerase, PARP) (p. ej., BMN-673), inhibidores de reparación de ADN (p. ej., carboplatino), reticuladores de ADN (por ejemplo, cisplatino), inhibidores de timidilato sintasa (p. ej., fluorouracilo (5-FU)), inhibidores mitóticos (p. ej., paclitaxel), inhibidores EGFR (p. ej., erlotinib) y anticuerpos monoclonales EGFR (p. ej., cetuximab).

[00116] En una presentación específica, este régimen terapéutico potenciado para el tratamiento del cáncer incluye al menos una quimioterapia seleccionada de un inhibidor de la topoisomerasa I, inhibidor de la topoisomerasa II, intercalador de ADN, radiomiméticas, inhibidor de PARP, inhibidor de reparación de ADN, reticulador de ADN, inhibidor de timidilato sintasa, inhibidor mitótico, inhibidor EGFR, anticuerpo monoclonal EGFR o radiación. En otra presentación específica, el régimen terapéutico para el tratamiento del cáncer incluye radioterapia. Los cocristales o composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en casos en los que se indica radioterapia para mejorar el beneficio terapéutico de tal tratamiento. Además, se suele indicar radioterapia como adyuvante de cirugía en el tratamiento del cáncer. En general, un objetivo de la radioterapia en el entorno adyuvante es la reducción del riesgo de reincidencia y la mejora de la supervivencia sin enfermedad cuando el tumor principal está controlado. Por ejemplo, se indica radioterapia adyuvante en cánceres, incluidos entre otros, cáncer de mamas, cáncer colorrectal, cáncer esófago-gástrico, fibrosarcoma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas y cáncer de próstata, como se describe a continuación. En una presentación específica más, el régimen terapéutico para el tratamiento del cáncer incluye tanto radioterapia como quimioterapia de al menos un agente de quimioterapia seleccionado de inhibidor de la topoisomerasa I, inhibidor de la topoisomerasa II, intercalador de ADN, radiomiméticas, inhibidor de PARP, inhibidor de reparación de ADN, reticulador de ADN, inhibidor de timidilato sintasa, inhibidor mitótico, inhibidor EGFR o anticuerpos monoclonales EGFR.

[00117] En otra presentación, la invención proporciona métodos para inhibir o evitar la reparación de daños de ADN mediante recombinación homóloga en células cancerígenas. Otra presentación proporciona métodos para promover la muerte celular en células cancerígenas. Otra presentación más proporciona métodos para evitar la reparación celular de daños de ADN en células cancerígenas.

[00118] La invención se relaciona además con la sensibilización (por ejemplo, radiosensibilización) de células tumorales mediante la utilización de cocristales o

composiciones farmacéuticas de la invención. En este sentido, esta composición farmacéutica o cocrystal puede “radiosensibilizar” una célula cuando se la administra en animales en una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación electromagnética o para promover el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con radiación electromagnética (p. ej., rayos X). Las enfermedades que se pueden tratar con radiación electromagnética incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos, y células cancerígenas. En algunas presentaciones, la invención se relaciona además con la sensibilización de células tumorales de agentes dañinos de ADN.

[00119] La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento del cáncer en un animal que incluyen la administración en el animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o un cocrystal del mismo, o un compuesto farmacéutico de la invención. La invención, además, está dirigida a métodos para inhibir el crecimiento de células cancerosas, incluidos procesos de proliferación celular, invasividad y metástasis en sistemas biológicos. Los métodos incluyen el uso de dicho cocrystal o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de las células cancerígenas. Preferiblemente, los métodos se emplean para inhibir o reducir el crecimiento de células cancerígenas, la invasividad, la metástasis o la incidencia de tumores en animales vivos, como mamíferos. Los métodos de la invención también son fácilmente adaptables para el uso en sistemas de ensayos, por ejemplo, ensayos de crecimiento de células cancerígenas y propiedades de las mismas, como también para la identificación de compuestos que afectan el crecimiento de células cancerígenas.

[00120] Los tumores o neoplasmas incluyen crecimientos de células de los tejidos, en los cuales la multiplicación de las células está descontrolada y es progresiva. Algunos crecimientos tales son benignos, pero otros están considerados “malignos” y pueden llevar a la muerte del organismo. Los neoplasmas malignos o “cánceres” se distinguen de los crecimientos benignos en que, además de exhibir proliferación celular agresiva, pueden invadir los tejidos circundantes y hacer metástasis. Además, los neoplasmas malignos se caracterizan por mostrar mayor pérdida de diferenciación (mayor “desdiferenciación”) y su organización en relación con los otros y los tejidos que los rodean. Esta propiedad también se llama “anaplasia”.

[00121] Los neoplasmas tratables por la presente invención también incluyen tumores sólidos, es decir, carcinomas y sarcomas. Los carcinomas incluyen los neoplasmas malignos derivados de células epiteliales que se infiltran (invaden) en los tejidos circundantes y dan origen a metástasis. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados de tejidos glandulares o

de tejidos que forman estructuras glandulares reconocibles. Otra amplia categoría de cánceres incluye los sarcomas, que son tumores cuyas células están incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea, como tejido conectivo embrionario. La invención también permite el tratamiento de cánceres de los sistemas mieloide o linfoide, incluidas leucemias, linfomas y otros cánceres que no suelen presentarse como masa tumoral, pero están distribuidos en los sistemas vascular o linforreticular.

[00122] La actividad de DNA-PK puede estar asociada con varias formas de cáncer en, por ejemplo, oncología adulta y pediátrica, crecimiento de tumores sólidos/neoplasias, carcinomas de células redondas y mixoides, tumores de avance local, cáncer metastásico, sarcomas de tejido blando humano, incluido el sarcoma de Ewing, metástasis de cáncer, incluidas metástasis linfáticas, carcinoma escamoso, principalmente de cabeza y cuello, carcinoma escamoso de esófago, carcinoma oral, metástasis de células sanguíneas, incluidos múltiples mielomas, leucemias, incluidas leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica y tricoleucemia, linfomas de efusión (linfomas en cavidades corporales), cáncer de pulmón de linfoma tímico, incluidos carcinoma de células pequeñas, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, cáncer de corteza suprarrenal, tumores productores de hormona corticotropina (adrenocorticotropic hormone, ACTH), cánceres de células no pequeñas, cáncer de mamas, incluidos carcinoma de células pequeñas y carcinoma ductal, cánceres gastrointestinales, incluidos cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal, pólipos asociados con neoplasia colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cánceres urológicos, incluidos cáncer de vejiga, incluidos tumores primarios superficiales de vejiga, carcinoma de célula transicional invasivo de la vejiga y cáncer de vejiga invasivo de músculo, cáncer de próstata, neoplasia del tracto genital femenino, incluidos carcinoma de ovarios, neoplasias primarias epiteliales peritoneales, carcinoma cervical, cánceres endometriales uterinos, cáncer vaginal, cáncer de vulva, cáncer uterino y tumores sólidos en el folículo ovárico, neoplasia del tracto genital masculino, incluido cáncer de testículos y cáncer de pene, cáncer de riñón, incluido el carcinoma de célula renal, cáncer de cerebro, incluidos tumores de cerebro intrínsecos, neuroblastomas, tumores astrocíticos de cerebro, gliomas, invasión de célula de tumor metastásico en el sistema nervioso central, cánceres de huesos, incluidos osteomas y osteosarcomas, cánceres de piel, incluidos melanomas malignos, progresión de tumor de queratocitos de piel humana, cáncer escamoso, cáncer de tiroides, retinoblastoma, neuroblastoma, efusión peritoneal, efusión pleural maligna, mesotelioma, tumores de Wilms, cáncer de vesícula biliar, neoplasmas troflobásicos,

hemangiopericitomas y sarcoma de Kaposi. Además, también dentro del alcance de esta invención se encuentra un método para tratar tales enfermedades, que incluye la administración a un sujeto que necesite una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un cocrystal de este invento o una composición farmacéutica de esta invención.

[00123] En algunas presentaciones, la invención se utiliza para tratar el cáncer de pulmón (p. ej., el cáncer de pulmón de células no pequeñas (non-small cell lung cancer, NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (small cell lung cancer, SCLC) o cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa extensiva (extensive-disease small cell lung cancer, ED-SCLC)), cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama triple negativo), cáncer de próstata, neoplasias de hemo (p. ej., leucemia mieloide aguda, (acute myeloid leukemia, AML)), mieloma (p. ej., mieloma de célula plasmática (plasma cell myeloma, PCM)), cáncer de unión gastroesofágica (gastro-esophageal junction cancer, GEJ), cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de faringe, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de esófago, linfoma (p. ej., linfoma difuso de células B grandes (diffuse large B-cell lymphoma, DLBL)) o fibroblasto pulmonar. En algunas presentaciones específicas, la invención se utiliza para tratar el cáncer de pulmón (p. ej., el NSCLC, SCLC o ED-SCLC), cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama triple negativo), cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, mieloma, GEJ o cáncer de ovario. En algunas presentaciones específicas, la invención se emplea en el tratamiento de cáncer de pulmón, como NSCLC o cáncer de células pequeñas, como ED-SCLC. En algunas presentaciones específicas, la invención se emplea en el tratamiento de cáncer de mama, como cáncer de mama triple negativo. En algunas presentaciones específicas, la invención se emplea en el tratamiento de GEJ. En algunas presentaciones específicas, la invención se emplea en el tratamiento de AML.

[00124] La invención también proporciona un método para inhibir la actividad de DNA-PK en una muestra biológica que incluya contacto de la muestra biológica con un cocrystal o compuesto farmacéutico de la invención. El término “muestra biológica”, como aquí se lo utiliza, se refiere a una muestra de un organismo vivo e incluye, sin limitaciones, cultivos de células o extractos de las mismas, material en biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo, y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas y otros fluidos corporales o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad de la quinasa, principalmente de la actividad de DNA-PK, en una muestra biológica es útil para varios objetivos conocidos por un experto en la materia. Un ejemplo incluye, entre otros, la inhibición de DNA-PK en un ensayo biológico. En una presentación, el método de inhibición de actividad de DNA-PK en una muestra biológica está limitado a métodos no terapéuticos.

[00125] El término “muestra biológica”, como aquí se lo utiliza, incluye, sin limitaciones, cultivos de células o extractos de las mismas, material en biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo, y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas y otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

Terapias de combinación

[00126] La presente invención también brinda una combinación de quimioterapia con un compuesto o composición de la invención, o con una combinación de otra terapia anticáncer, como agente anticáncer o radioterapia. En algunas presentaciones, los compuestos de la fórmula **I** y los cocristales de ellos se utilizan en combinación con otra terapia anticáncer, como fármaco anticáncer o radioterapia. Como se los utiliza aquí, los términos «en combinación» o «coadministración» pueden usarse indistintamente para referirse al uso de más de una terapia (p. ej., uno o más agentes profilácticos o terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en el que se le administran las terapias (p. ej., agentes profilácticos o terapéuticos) a un sujeto.

[00127] En algunas presentaciones, esta otra terapia anticáncer es un agente anticáncer. En otras presentaciones, esta otra terapia anticáncer es un agente dañino de ADN. En otras presentaciones más, esta otra terapia anticáncer se selecciona de radioterapia. En una presentación específica, la radioterapia es la radiación ionizante.

[00128] Algunos ejemplos de agentes dañino de ADN que pueden utilizarse en combinación con el compuesto de la fórmula **I** y cocristales de los mismos incluyen, entre otros, agentes platinados, como carboplatino, nedaplatino, satraplatino y otros derivados; inhibidores de la topoisomerasa I, como topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y otros derivados; antimetabolitos, como familia de folatos (metotrexato, pemetrexed y los relacionados); antagonistas de purinas y antagonistas de pirimidinas (tioguanina, fludarabina, cladribina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5FU) y relacionados); agentes alquilantes, como mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida, melfalán, clorambucil, mecloretamina, ifosfamida y relacionados); nitrosoureas (p. ej., carmustina); triacenos (dacarbazina, temozolomida); sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfán); procarbazona y aziridinas; antibióticos, como hidroxurea, antraciclinas (doxorubicina, danorubicina, epirubicina y otros derivados); antracenedionas (mitoxantrona y relacionados); familia de streptomyces (bleomicina, mitomicina C, actinomicina); y luz ultravioleta.

[00129] Otras terapias o agentes anticáncer que se pueden utilizar en combinación con los agentes de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (excepto en algunos ejemplos,

radiación ionizante (ionizing radiation, IR), radiación gamma, radioterapia con haz de neutrón, radioterapia con haz de electrón, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radioactivos sistémicos, por mencionar algunos), terapia endócrina, modificadores de respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor, TNF), por mencionar algunos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar efectos adversos (p. ej., antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluidos, entre otros, los agentes dañinos de ADN enumerados a continuación: venenos del huso mitótico (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, vopotecán), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida.

[00130] Algunos ejemplos adicionales de los agentes terapéuticos para la coterapia de la invención incluyen los siguientes: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleukin (Prokine®); Aldesleukin (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyl®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); bexaroteno en gel (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfan intravenoso (Busulfex®); busulfan oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con implante de Polifeprosán 20 (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytosan Injection®); ciclofosfamida (Cytosan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbacina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); Darbepoetin alfa (Aranesp®); daunorrubicina liposomal (Danuoxome®); daunorrubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorrubicina, daunomicina (Cerubidine®); Denileucina diftitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); propionato de drostanolona (dromostanolone®); propionato de drostanolona (masterone injection®); Solución B de Elliott (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); Epoetina

(epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxiridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato degoserelina (Zoladex Implant®); acetato degoserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxiaurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarrubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); Interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprorelina (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza nitrogenada (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxaleno (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); nandrolona fenpropionato (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas de paclitaxel protein-bound (Abraxane®); palifermin (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademase (Adagen (Pegademase Bovine)®); pegaspargase (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobromán (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfímero sódico (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); Rasburicase (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); streptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); Tiotepa (Thioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); zoledronato (Zometa®) y vorinostat (Zolinza®).

[00131] Para leer una discusión amplia de terapias de cáncer actualizadas, consulte nci.nih.gov, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la Administración de medicamentos y alimentos (Food and Drug Administration, FDA) en fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm y el The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999.

[00132] Algunas presentaciones incluyen la administración al paciente de un agente terapéutico adicional seleccionado del agente dañino de ADN, en donde este agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando, y este agente terapéutico adicional se administra junto con el compuesto como dosis única o en forma separada del compuesto, como parte de una dosis múltiple.

[00133] En algunas presentaciones, este agente dañino de ADN se selecciona entre al menos una forma de radiación (p. ej., radiación ionizante), neocarzinostatina radiomimética, un agente platinante, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, un antimetabolito, un agente alquilante, un sulfonato de alquilo, un antimetabolito, un inhibidor de PARP o un antibiótico. En otras presentaciones, este agente dañino de ADN se selecciona de al menos una radiación ionizante, un agente platinante, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, un inhibidor de PARP o un antibiótico.

[00134] Algunos ejemplos de agentes platinantes incluyen cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, nedaplatino, satraplatino y otros derivados. Otros agentes platinantes incluyen lobaplatino y triplatino. Otros agentes platinantes incluyen tetranitrato, picoplatino, satraplatino, proLindac y aroplatin.

[00135] Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa I incluyen campotetecina, topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán y otros derivados. Otros inhibidores de la topoisomerasa I incluyen belotecán.

[00136] Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa II incluyen etopósido, daunorubicina, doxorubicina, mitoxantrona, aclarubicina, epirubicina, idarubicina, amrubicina, amsacrina, pirarubicina, valrubicina, zorubicina y tenipósido.

[00137] Algunos ejemplos de antimetabolitos incluyen miembros de la familia de folatos, familia de purinas (antagonistas de purina) o familia de pirimidina (antagonistas de pirimidina). Algunos ejemplos de familia de folatos incluyen metotrexato, pemetrexed y relacionados; algunos ejemplos de familia de purinas incluyen tioguanina, fludarabina, cladribina, 6-mercaptopurina y relacionados; algunos ejemplos de familia de pirimidina incluyen citarabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo (5FU) y relacionados.

[00138] Algunos otros ejemplos específicos de antimetabolitos incluyen aminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, pentostatina, cladribina, clofarabina, fludarabina,

tioguanina, mercaptopurina, fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur, floxuridina, citarabina, gemcitabina, azacitidina e hidroxiurea.

[00139] Algunos ejemplos de agentes alquilantes incluyen mostazas nitrogenadas, triacenos, sulfonatos de alquilo, procarbazona y aziridinas. Algunos ejemplos de mostazas nitrogenadas incluyen ciclofosfamida, melfalán, clorambucil y relacionados; algunos ejemplos de nitrosoureas incluyen carmustina; algunos ejemplos de triacenos incluyen dacarbazina y temozolomida; algunos ejemplos de sulfonatos de alquilo incluyen busulfán.

[00140] Otros ejemplos específicos de agentes alquilantes incluyen mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucil, melfalán, prednimustina, bendamustina, uramustina, estramustina, carmustina, lomustina, semustina, fotemustina, nimustina, ranimustina, estreptozocina, busulfán, mannosulfán, treoculfán, carbocina, tioTEPA, triaziquona, trietilenemelamina, procarbazona, dacarbazina, temozolomida, altretamina, mitobronitol, actinomicina, bleomicina, mitomicina y plicamicina.

[00141] Algunos ejemplos de antibióticos incluyen mitomicina, hidroxiurea, antraciclinas, antracenedionas, familia de streptomyces. Algunos ejemplos de antraciclinas incluyen doxorubicina, daunorubicina, epirubicina y otros derivados; algunos ejemplos de antracenedionas incluyen mitoxantrona y relacionados; algunos ejemplos de familia de streptomyces incluyen bleomicina, mitomicina C y actinomicina.

[00142] Algunos ejemplos de inhibidores de PARP incluyen inhibidores de PARP1 y PARP2. Algunos ejemplos específicos incluyen olaparib (también conocido como AZD2281 o KU-0059436), iniparib (también conocido como BSI-201 o SAR 240550), veliparib (también conocido como ABT-888), rucaparib (también conocido como PF-01367338), CEP-9722, INO-1001, MK-4827, E7016, BMN-673 o AZD2461. En otras presentaciones, el agente que inhibe o modula la PARP1 o PARP2 es Veliparib (también conocido como ABT-888) o Rucaparib. En otras presentaciones, el agente que inhibe o modula la PARP1 o PARP 2 es BMN-673.

[00143] En ciertas presentaciones, este agente platinante es cisplatino u oxiplatino; este inhibidor de la topoisomerasa I es campotetina; este inhibidor de la topoisomerasa II es etopósido; y este antibiótico es mitomicina. En otras presentaciones, este agente platinante se selecciona de cisplatino, oxiplatino, carboplatino, nedaplatino o satraplatino; este inhibidor de la topoisomerasa I se selecciona de campotetina, topotecán, irinotecán/SN38, rubitecán; este inhibidor de la topoisomerasa II se selecciona de etopósido; este antimetabolito se selecciona de un miembro de la familia de folatos, la familia de purinas o la familia de pirimidina; este agente alquilante se selecciona de mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, triacenos, sulfonatos

de alquilo, procarbazona o arabinosidas; y este antibiótico se selecciona de hidroximetilurea, tetraciclinas, tetracenedionas o la familia de streptomyces.

[00144] En algunas presentaciones, el agente terapéutico adicional es radiación (p. ej., radiación ionizante). En otras presentaciones, el agente terapéutico adicional es cisplatino o carboplatino. En otras presentaciones más, el agente terapéutico adicional es etoposido. En otras presentaciones más, el agente terapéutico adicional es temozolomida.

[00145] En algunas presentaciones, los agentes terapéuticos adicionales se selecciona de los que inhiben o modulan una reparación por escisión de base de proteínas. En una presentación específica, la reparación por escisión de base de proteínas se selecciona de UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (ADN glicosilasa); APE1, APEX2 (AP endonucleasas); LIG1, LIG3 (ligasas de ADN I y III); XRCC1 (accesorio de LIG3); PNK, PNKP (fosfatasa y quinasa polinucleótida); PARP1, PARP2 (poli ADP ribosa polimerasa); PolB, PolG (polimerasas); FEN1 (endonucleasa) o Aprataxina. En otra presentación específica, la reparación por escisión de base de proteínas se selecciona de PARP1, PARP2 o PolB. En otra presentación específica, la reparación por escisión de base de proteínas se selecciona de PARP1 o PARP2.

[00146] En algunas presentaciones, el método se utiliza en una célula cancerígena con defectos en la cascada de señalización de ATM. En algunas presentaciones, este defecto es la expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP o SMC1. En otras presentaciones, este defecto es la expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: ATM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS1, 53BP1, MDC1 o H2AX. En otras presentaciones, la célula es una célula cancerígena que expresa oncogenes dañinos de ADN. En algunas presentaciones, esta célula cancerígena tiene expresión o actividad alterada de uno o más de los siguientes: K-Ras, N-Ras, H-Ras, Raf, Myc, Mos, E2F, Cdc25A, CDC4, CDK2, Cyclin E, Cyclin A y Rb.

[00147] Según otra presentación, el método se utiliza en cáncer, célula cancerígena o célula que tiene un defecto de una proteína involucrada en reparación por escisión de base (“reparación por escisión de base de proteínas”). Existen muchos métodos conocidos en la técnica para determinar si un tumor tiene un defecto de reparación por escisión de base. Por ejemplo, la secuenciación de los productos de ARNm o ADN genómico de cada reparación por escisión de base de gen (p. ej., UNG, PARP1 o LIG1) se puede realizar en una muestra del tumor para establecer si hay presentes mutaciones que se espera que modulen la función o expresión del producto del gen (Wang et al., Cancer Research 52:4824 (1992)). Además de la

inactivación mutacional, las células tumorales pueden modular el gen de reparación de ADN hipermetilando su región promotora, llevando a una expresión de gen reducida. Esto se suele evaluar utilizando reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction, PCR) específica de la metilación para cuantificar los niveles de metilación en los promotores de reparación por escisión de base de genes de interés. El análisis de la metilación del promotor de la reparación por escisión de base de gen se encuentra disponible comercialmente (p. ej., sabiosciences.com/dna_methylation_product/HTML/MEAH-421A).

[00148] Los niveles de expresión de la reparación por escisión de base de genes puede evaluarse cuantificando directamente los niveles de ARNm y productos de proteínas utilizando técnicas estándar como reacción en cadena de la polimerasa acoplada con transcriptasa inversa (reverse transcriptase-coupled polymerase chain reaction, RT-PCR) cuantitativa e inmunohistoquímica (immunohistochemistry, IHC), respectivamente (Shinmura et al., *Carcinogenesis* 25: 2311 (2004); Shinmura et al., *Journal of Pathology* 225:414 (2011)).

[00149] En algunas presentaciones, la reparación por escisión de base de proteínas es UNG, SMUG1, MBD4, TDG, OGG1, MYH, NTH1, MPG, NEIL1, NEIL2, NEIL3 (ADN glicosilasa); APE1, APEX2 (AP endonucleasas); LIG1, LIG3 (ligasas de ADN I y III); XRCC1 (accesorio de LIG3); PNK, PNKP (fosfatasa y quinada polinucleótida); PARP1, PARP2 (poli ADP ribosa polimerasa); PolB, PolG (polimerasas); FEN1 (endonucleasa) o Aprataxina.

[00150] En algunas presentaciones, la reparación por escisión de base de proteínas es PARP1, PARP2 o PolB. En otras presentaciones, la reparación por escisión de base de proteínas es PARP1 o PARP2.

[00151] En ciertas presentaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de los siguientes: cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etopósido, temozolomida o radiación ionizante.

[00152] En otras presentaciones, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más de los siguientes: gemcitabina, cisplatino o carboplatino, y etopósido. En otras presentaciones más, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de uno o más de los siguientes: cisplatino o carboplatino, etopósido y radiación ionizante. En algunas presentaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas presentaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer de pulmón de células pequeñas.

[00153] En algunas presentaciones, las terapias anticáncer para la terapia de combinación de la invención incluyen agentes dañinos de ADN, como inhibidores de la topoisomerasa (p.

ej., etopósido y doxil), intercaladores de ADN (p. ej., doxorubicina, daunorubicina y epirubicina), radiomiméticas (p. ej., bleomicina), inhibidores de PARP (p. ej., BMN-673), inhibidores de reparación de ADN (p. ej., carboplatino), reticuladores de ADN (p. ej., cisplatino), inhibidores de timidilato sintasa (p. ej., fluorouracilo (5-FU)), inhibidores mitóticos (p. ej., paclitaxel), inhibidores EGFR (p. ej., erlotinib), anticuerpos monoclonales EGFR (p. ej., cetuximab) y radiación (p. ej., radiación ionizante). Algunos ejemplos específicos incluyen etopósido, doxil, gemcitabina, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, 5-FU, etopósido, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, bleomicina, BMN-673, carboplatino, erlotinib, cisplatino, carboplatino, cetuximab fluorouracilo y radiación (p. ej., radiación ionizante). En algunas presentaciones, los compuestos de la fórmula **I** y los cocristales de ella se utilizan en combinación con al menos un fármaco anticáncer seleccionado de etopósido, doxil, gemcitabina, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, 5-FU, etopósido, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, bleomicina, BMN-673, carboplatino, fluorouracilo, o cetuximab, y con o sin radiación. En algunas presentaciones específicas, los compuestos de la fórmula **I** y los cocristales de ella se utilizan en combinación con etopósido y cisplatino, con o sin radiación (p. ej., radiación ionizante). En algunas presentaciones específicas, los compuestos de la fórmula **I** y los cocristales de ella se utilizan en combinación con paclitaxel y cisplatino, con o sin radiación (p. ej., radiación ionizante). En algunas presentaciones específicas, los compuestos de la fórmula **I** y los cocristales de ella se utilizan en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin radiación (p. ej., radiación ionizante). En algunas presentaciones específicas, los compuestos de la fórmula **I** y los cocristales de ella se utilizan en combinación con cisplatino y 5-Fu, con o sin radiación (p. ej., radiación ionizante).

[00154] Algunos ejemplos específicos de cánceres de la terapia de combinación son los descritos previamente. En algunas presentaciones, la invención se utiliza para tratar el cáncer de pulmón (p. ej., el cáncer de pulmón de células no pequeñas [NSCLC], cáncer de pulmón de células pequeñas en etapa extensiva [ED-SCLC]), cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama triple negativo), cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, mieloma, cáncer de esófago (p. ej., cáncer de unión gastroesofágica [GEJ]), cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de faringe, cáncer de páncreas, fibroblasto pulmonar y cáncer gástrico. En algunas presentaciones específicas, la invención se utiliza para tratar el cáncer de pulmón (p. ej., el cáncer de pulmón de células no pequeñas [NSCLC], cáncer de pulmón de células pequeñas en etapa extensiva [ED-SCLC]), cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama triple negativo),

cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, mieloma, cáncer de unión gastroesofágica (GEJ), cáncer de páncreas y cáncer de ovario.

[00155] En algunas presentaciones específicas, la invención incluye terapia combinada de los compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con la terapia estándar (p. ej., doxorubicina, etopósido, paclitaxel o carboplatino), con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante) para el tratamiento del cáncer de pulmón, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o el cáncer de pulmón de célula pequeñas en etapa extensiva (ED-SCLC).

[00156] En algunas presentaciones específicas, la invención incluye terapia combinada de los compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con la terapia estándar (p. ej., cisplatino, 5-FU, carboplatino, paclitaxel o etopósido), con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante) para el tratamiento del cáncer de unión gastroesofágica (GEJ).

[00157] En algunas presentaciones específicas, la invención incluye terapia combinada de los compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con la terapia estándar (p. ej., doxorubicina o vincristina), con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante) para la leucemia mieloide aguda o la leucemia linfocítica crónica.

[00158] En algunas presentaciones específicas, la invención incluye terapia combinada de los compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con la terapia estándar (p. ej., doxorubicina o epirubicina), con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante) para el cáncer de mama, como el cáncer de mama triple negativo.

[00159] En algunas presentaciones específicas, la invención incluye terapia combinada de los compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con radiación (o radiación ionizante); cisplatino, etopósido, paclitaxel, doxorubicina o cetuximab, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante); cisplatino y etopósido, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante); o cisplatino y paclitaxel, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante) para el cáncer de pulmón, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de pulmón de células pequeñas o el cáncer de pulmón de células pequeñas en etapa extensiva (ED-SCLC).

[00160] En algunas presentaciones específicas, la invención incluye terapia combinada con los compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con radiación (o radiación ionizante); cisplatino, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante); etopósido, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante); carboplatino, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante); 5-FU, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante); cisplatino y paclitaxel, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante); cisplatino y 5-FU, con o sin radiación (p. ej.

radiación ionizante); o carboplatino y paclitaxel, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante) para el cáncer de unión gastroesofágica (GEJ).

[00161] En algunas presentaciones específicas, la invención incluye terapia combinada de los compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con doxorubicina o epirubicina, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante) para el cáncer de mama, como el cáncer de mama triple negativo.

[00162] Otra presentación incluye un método para tratar el cáncer de mama con compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con un agente platinante, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante). En algunas presentaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo. En algunas presentaciones, el agente platinante es el cisplatino.

[00163] En algunas presentaciones específicas, la invención incluye terapia combinada de los compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con cetuximab, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante), o cisplatino, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante) para el cáncer de faringe.

[00164] En algunas presentaciones específicas, la invención incluye terapia combinada de los compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con: cisplatino, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante), etopósido, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante), cisplatino y 5-FU, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante), o paclitaxel, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante) para el fibroblasto pulmonar.

[00165] En algunas presentaciones específicas, la invención incluye terapia combinada de los compuestos de la fórmula **I** y sus cocristales en combinación con: radiación (p. ej. radiación ionizante), bleomicina, doxorubicina, cisplatino, carboplatino, etopósido, paclitaxel o 5-FU, con o sin radiación (p. ej. radiación ionizante) para el cáncer de pulmón, como el NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de esófago o cáncer gástrico.

[00166] Otra presentación incluye métodos para tratar el cáncer de páncreas mediante la administración de un compuesto descrito en este documento en combinación con otro tratamiento conocido para el cáncer de páncreas. Un aspecto de la investigación consiste en administrar un compuesto descrito en este documento en combinación con gemcitabina.

[00167] La administración combinada en las terapias de combinación comprenden la administración de una primera y una segunda cantidad de los compuestos/las terapias y la administración combinada y esencialmente simultánea (por ejemplo, en una composición farmacéutica única, a saber, una cápsula o un comprimido con un índice fijo de la primera y

la segunda cantidad, o bien múltiples cápsulas o comprimidos separados para cada uno), o en forma secuencial, en cualquier orden.

[00168] Cuando la administración combinada implica la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de la invención y la segunda cantidad de un agente terapéutico/terapia adicional, estas se administran lo suficientemente cercanas para obtener el efecto terapéutico deseado. La invención también puede aplicarse incluyendo otro agente quimioterapéutico en un régimen terapéutico para el tratamiento del cáncer, con o sin terapia de radiación. La combinación de un cocrystal o composición farmacéutica de la invención con otros agentes puede potenciar el protocolo quimioterapéutico. Por ejemplo, el compuesto inhibidor de la invención puede administrarse con etopósido, bleomicina, doxorubicina, epirubicina, daunorubicina o análogos de estos, agentes conocidos por romper las cadenas de ADN.

[00169] En algunas presentaciones, los compuestos de la fórmula I y sus cocrisales usados en combinación con el agente perjudicial para el ADN (p. ej., etopósido, radiación), y los compuestos de la fórmula I y sus cocrisales se administran luego de la terapia perjudicial para el ADN. A continuación se mencionan ejemplos específicos de agentes perjudiciales para el ADN.

[00170] En algunas presentaciones, se utilizan uno o más agentes o terapias anticancerígenas adicionales con el Compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas presentaciones, se utilizan uno o más agentes o terapias anticancerígenas adicionales con el Compuesto (2) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas presentaciones, se utilizan uno o más agentes o terapias anticancerígenas adicionales con el cocrystal de ácido adípico del Compuesto (1) (p. ej., Compuesto (1) y ácido adípico en una proporción de 2:1). En algunas presentaciones, se utilizan uno o más agentes o terapias anticancerígenas adicionales con el cocrystal adípico del Compuesto (2) (p. ej., Compuesto (2) y ácido adípico en una proporción de 2:1).

[00171] En algunas presentaciones, se utilizan uno o más agentes o terapias anticancerígenas adicionales con las composiciones farmacéuticas de la invención descrita más arriba.

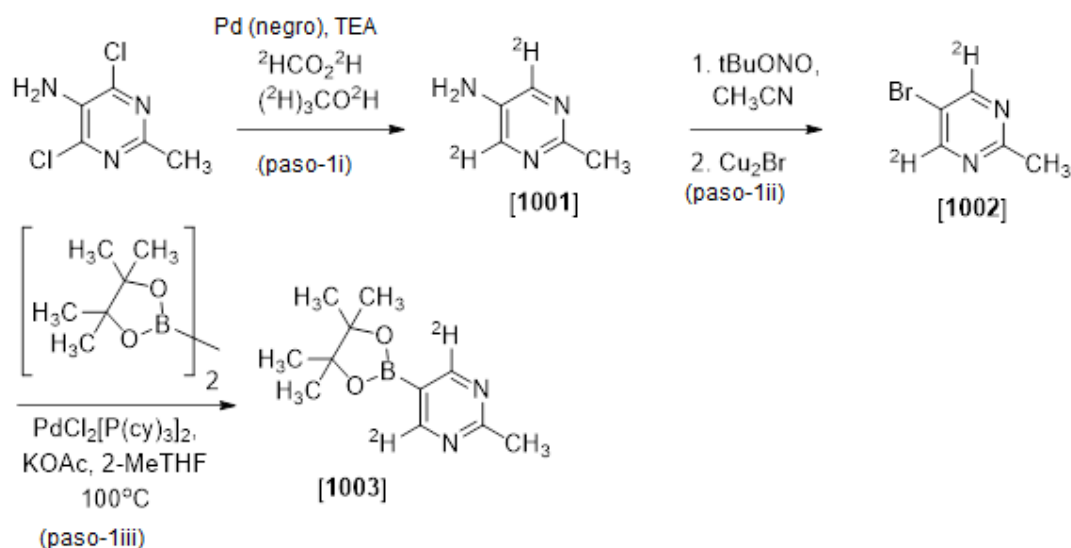
[00172] A continuación, se presentan a mero título ilustrativo, pero no en forma taxativa, ejemplos sobre la preparación y caracterización de cocrisales de esta invención.

Ejemplo 1: Preparación de los compuestos de la invención

[00173] Tal como se usan en este documento, todas las abreviaturas, los símbolos y las convenciones son consistentes con los empleados en la literatura científica contemporánea. Ver, p. ej., Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997. Las siguientes definiciones describen los términos y abreviaturas que se usan en el presente documento:

BP	éster de pinacol de ácido borónico
Agua salada	solución saturada de NaCl en agua
DCM	diclorometano
DIEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtDuPhos	(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-[2-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dietil fosfolan-1-il]fenil]-2,5-dietil fosfolano
ESMS	espectrometría en masa por electroaspersión
Et ₂ O	éter etílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	alcohol etílico
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
IPA	isopropanol
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
Me	metilo
MeOH	metanol
MTBE	éter metil <i>terc</i> -butílico
NMP	N metil pirrolidina
PdCl ₂ [P(cy) ₃] ₂	dicloro-bis(triciclohexilfosforanil)-paladio
F	fenil
RT o rt	temperatura ambiente (room temperature)
TBME	éter metil <i>terc</i> -butílico
tBu	butil terciario
THF	tetrahidrofurano
TEA	triethylamina
TMEDA	tetrametiletilenediamina

Ejemplo A. Preparación de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)pirimidina-4,6-d₂ (Compuesto 1003)



Esqu

ema 1

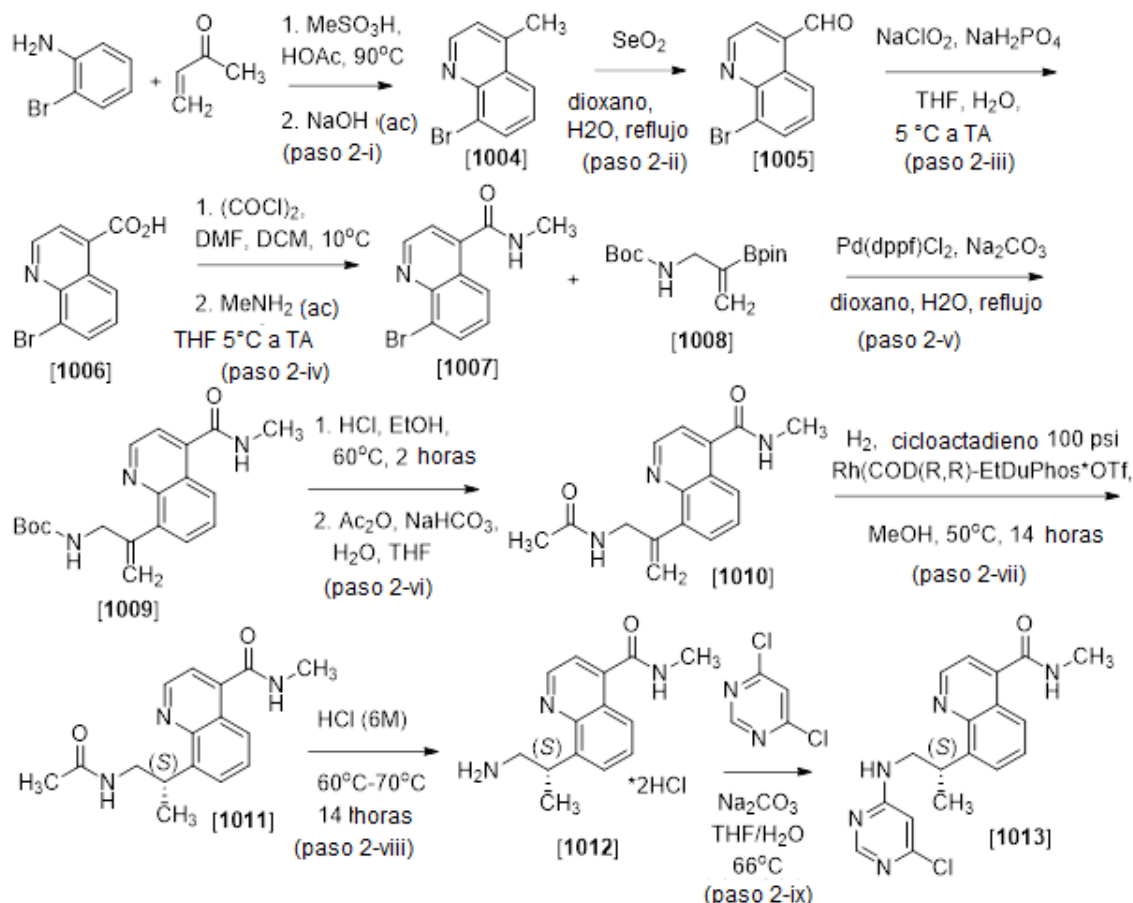
[00174] Como se muestra en el paso 1-i del Esquema 1, a una solución de 4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-amino (14,04 g, 78,88 mmol) agitado en metanol-d₄ (140,4 ml) se le agregó ácido fórmico-d₂ (7,77 g, 161,7 mmol) y Pd negro (765 mg, 7,19 mmol, humedecido en metanol-d₄), seguido de trietilamino (16,36 g, 22,53 ml, 161,7 mmol). La mezcla de la reacción se selló en un tubo y agitó a temperatura ambiente (room temperature, RT) durante toda la noche. Luego se filtró y concentró la mezcla a presión reducida. Se agregó Et₂O (250 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a RT. Los sólidos obtenidos se filtraron y lavaron con Et₂O (x2). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4,6-dideutero-2-metil-pirimidina-5-amino (Compuesto **1001**, 5,65 g, 65% de lo obtenido) como sólido amarillento: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,25 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). Este compuesto se utilizó en los pasos subsiguientes sin purificación adicional.

[00175] Como se muestra en el paso 1-ii del Esquema 1, a 4,6-dideutero-2-metil-pirimidina-5-amino (5,35 g, 48,14 mmol) en CH₃CN (192,5 ml) se le agregó dibromo cobre (16,13 g, 3,38 ml, 72,21 mmol) seguido de t-butil nitrito (8,274 g, 9,54 ml, 72,21 mmol). Luego de 1 hora, la reacción se filtró en diatomita con diclorometano. Se lavó el filtrado con agua/agua salada (1:1), se separó la capa orgánica, se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2x) y se filtraron las capas orgánicas con diatomita y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía de columnas con gel de sílice a media presión (0-10% EtOAc/hexanos) para obtener 5-bromo-4,6-dideutero-2-

metil-pirimidina (Compuesto **1002**, 4,1 g, 49 % de lo obtenido): ^1H NMR (300 MHz, metanol- d_4) δ 2,64 (s, 3H).

[00176] Como se muestra en el paso 1-iii del Esquema 1, se desgasificó una mezcla de 5-bromo-4,6-dideutero-2-metil-pirimidina (8,5 g, 48,57 mmol), bis(pinacolato)diboro (13,57 g, 53,43 mmol) y KOAc (14,30 g, 145,7 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (102,0 ml) mediante una purga con nitrógeno. A esto se le agregó dicloro-bis(triciclohexilfosforanil)-paladio ($\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{cy})_3]_2$, 1,01 g, 1,364 mmol) y se agitó la mezcla de la reacción en un tubo sellado durante toda la noche a 100 °C. Se filtró la mezcla y se agitó el filtrado con DMT sílice Silabond® (SiliCycle, Inc., 0,58 mmol/g, 3,53 g) durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 2-metil-4,6-dideutero-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (Compuesto **1003**, 13,6 g, 72% de pureza, con pinacol como el principal contaminante) como aceite amarillento: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,75 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). Este compuesto se utilizó en los pasos subsiguientes sin purificación adicional.

Ejemplo B. Preparación de (S)-8-(1-((6-cloropirimidina-4-il)amino)propano-2-il)-N-metilquinolina-4-carboxamida (Compuesto 1013)



Esquema 2

[00177] Como se muestra en el paso 2-i del Esquema 2, se derritió 2-bromoanilina (520 g, 3,02 mol) a 50°C en un horno y luego se la agregó a un recipiente de reacción que contenía ácido acético para agitar (3,12 l). Luego se agregó ácido metanosulfónico (871,6 g, 588,5 ml, 9,07 mol) durante 15 minutos. La mezcla de la reacción se calentó a 60°C y se añadió metil vinil cetona (377 ml, 1,5 equiv.) durante 5 minutos y se agitó la mezcla de la reacción durante 1 hora a 90°C . A continuación, se añadieron otros 50 ml (0,2 equiv.) de metil vinil cetona y la mezcla de la reacción se agitó durante 16 horas más. La solución marrón oscura obtenida se enfrió en un baño de agua con hielo y se vertió poco a poco sobre una solución acuosa para agitar de NaOH al 50% p/p. (3,894 l, 73,76 mol) y hielo (1 kg) también enfriada con un baño de agua con hielo. Se agregó más hielo cuando fuera necesario durante el agregado para mantener la reacción a una temperatura inferior a los 25°C . Una vez terminada la adición, se agitó la mezcla de la reacción ($\text{pH} > 10$) durante 30 minutos mientras se enfriaba en un baño

de agua con hielo. Se formó un precipitado y se lo recolectó por filtración, se lo lavó con agua (2 l x 3), y se disolvió en DCM (4 l). Los productos orgánicos se lavaron con agua (2 l) y la fase acuosa se reextrajo con DCM (1 l). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de un paño de gel de sílice (aproximadamente 2 l), se eluyeron con DCM y luego EtOAc/DCM al 3% hasta que todo el producto saliera del tapón. Se retiraron los productos volátiles del filtrado a presión reducida y los residuos se trituraron con hexanos (aproximadamente 500 ml). El sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con hexanos (4 x 500 ml) y se secó al vacío para obtener 8-bromo-4-metilquinolina (Compuesto **1004**, 363 g, 54% de lo obtenido) como sólido color bronceado ligero: LC-MS = 222,17 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 2,73 (s, 3H).

[00178] Como se muestra en el paso 2-ii del Esquema 2, se extrajo dióxido de selenio (764,7 g, 6,754 mol) en 3,25 l de dioxano y 500 ml de agua. La solución agitada se calentó a 77 °C, y se agregó 8-bromo-4-metilquinolina (Compuesto **1004**, 500 g, 2,251 mol) en una porción. La mezcla de la reacción se agitó a reflujo durante 30 minutos y luego se enfrió con un baño de agua a aproximadamente 45 °C, a cuya temperatura se observó un precipitado. La reacción se filtró en diatomita que luego se lavó con THF caliente para disolver cualquier sólido residual. El filtrado se concentró a un volumen mínimo a presión reducida y se agregó 2M NaOH (2,81 L, 5,63 mol) para alcanzar un pH de 8 a 9. La mezcla de la reacción se agitó con este nivel de pH durante 30 minutos. Se obtuvo un precipitado que se recolectó por filtración y secado al aire para obtener 8-bromoquinolina-4-carbaldehído (Compuesto **1005**) como sólido amarillento: MS = 236,16 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,52 (s, 1H), 9,34 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 9,05 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,5, 7,5$ Hz, 1H). Este material se usó en el estado en que se encontraba para las reacciones subsiguientes.

[00179] Como se muestra en el paso 2-iii del Esquema 2, a una suspensión agitada de 8-bromoquinolina-4-carbaldehído (531,4 g, 2,25 mol) en THF (4,8 l) se le agregó agua (4,8 l) y fosfato monosódico (491,1 g, 4,05 mol). La mezcla se enfrió a 5 °C y, manteniendo esta reacción a una temperatura inferior a 15 °C, se agregó lentamente clorito de sodio (534,4 g, 4,727 mol) como sólido durante aproximadamente 1 hora. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de la reacción a 10 °C durante 1 hora, seguido de la adición poco a poco de 1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1,18 L) mientras se mantenía a una temperatura inferior a 20 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente y, luego, se quitó el THF a presión reducida. La solución acuosa obtenida que contenía un precipitado fue tratada con NaHCO_3 saturado

(aproximadamente 1 l) hasta lograr un pH de 3 a 4. Se agitó la mezcla durante otros 15 minutos, y se recolectó el sólido por filtración, se lavó con agua (2 x 1 l), se lavó con éter metil *terc*-butílico (2 x 500 ml), y se secó en un horno de convección a 60 °C durante 48 horas. Un secado adicional de alto vacío proporcionó 8-bromoquinolina-4-ácido carboxílico (Compuesto **1006**, 530,7 g, 94% de lo obtenido del Compuesto **1004**) como sólido bronceado amarillento: LC-MS = 252,34 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,09 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,71 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 1H).

[00180] Como se muestra en el paso 2-iv del Esquema 2, a una suspensión de 8-bromoquinolina-4-carbaldehído (Compuesto **1006**, 779,4 g, 3,092 mol) en DCM (11,7 l) se le agregó DMF anhídrido (7,182 ml, 92,76 g). La mezcla de la reacción se enfrió a 10°C y se agregó cloruro oxalilo (413 ml, 4,638 mol) a gota durante 30 minutos. Se agitó la mezcla de la reacción durante otros 30 minutos una vez terminada la adición, se transfirió a un matraz de evaporación y se retiraron los productos volátiles a presión reducida. Se agregó THF anhídrido (2 l) y los productos volátiles se eliminaron una vez más a presión reducida a fin de retirar cualquier cloruro de oxalilo residual. Se agregó THF anhídrido al residuo en una atmósfera de nitrógeno y se almacenó la suspensión obtenida de 8-bromoquinolina-4-ácido carboxílico intermedia para su posterior uso. Por separado, se enjuagó minuciosamente el matraz de la reacción original con gas nitrógeno a fin de retirar cualquier cloruro de oxalilo y se cargó la matraz con THF seco (1,16 l). Luego de enfriar a 5°C, se agregó metil amino acuoso (2,14 l del 40% p/p de MeNH₂/agua, 24,74 mol) seguido de la adición de THF adicional (1,16 l). A esta solución se le agregó poco a poco, durante 1 hora, la suspensión de ácido clorhídrico intermedio, manteniendo la mezcla de la reacción por debajo de los 20°C durante la adición. El frasco de evaporación usado para almacenar el ácido clorhídrico se enjuagó con THF y MeNH₂ acuoso (500 ml) y esto se agregó a mezcla de la reacción, que se dejó llevar a temperatura ambiente durante 16 horas. Los productos orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida y la suspensión remanente, mayormente acuosa, se diluyó en agua (1,5 l). Los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con agua hasta que el filtrado presentó un pH menor a 11, se lavaron con MTBE (2 x 800 ml) y se secaron en un horno de convección a 60°C para obtener 8-bromo-*N*-metil-quinolina-4-carboxamida (Compuesto **1007**, 740,4 g, 90% de lo obtenido) como sólido marrón claro: LC-MS = 265,04 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H).

[00181] Como se muestra en el paso 2-v del Esquema 2, se combinó 8-bromo-*N*-metilquinolina-4-carboxamida (Compuesto **1007**, 722 g, 2,723 mol) y *tert*-butil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alilo]carbamato (Compuesto **1008**, 925,4 g, 3,268 mol) en un matraz de reacción. Se agregó Na₂CO₃ (577,2 g, 5,446 mol) seguido de agua (2,17 l). La mezcla se agitó durante 5 minutos, se agregó 1,4-dioxano (5,78 l) y se desoxigenó la muestra burbujeando en una corriente de gas nitrógeno por 30 minutos. Se añadió Pd(dppf) Cl₂/DCM (44,47 g, 54,46 mmol) y se continuó la desoxigenación de igual manera durante 30 minutos más. La mezcla de la reacción se agitó a reflujo durante 16 horas, se redujo su temperatura a 70 °C y se agregó agua (5,42 l). La mezcla se enfrió aún más con un baño de agua con hielo y se continuó la agitación a <10 °C durante 2 horas. Se formó un precipitado y se lo recolectó por filtración, se lo lavó con agua (3 x 1 l), y se lavó con TBME (2 x 1 l). La torta de liofilizado obtenida se dividió en dos porciones iguales. Cada porción se disolvió en THF/DDCM (4 l) y se vertió en un tapón de Florisil® (embudo de filtración de 3 l con aproximadamente 1,5 l de Florisil, usando DCM para humedecer el tapón). Luego se lavó el tapón con MeTHF hasta determinar por cromatografía en capa fina que no se observaba remanente del producto en el filtrado. Los filtrados de ambas porciones de la torta se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener un sólido naranja. Se agregó TBME (1 l) y se filtró la suspensión obtenida. Se lavó el sólido obtenido con 800 ml de TBME y se secó a alto vacío durante toda la noche para obtener *tert*-butil (2-(4-(metilcarbamoyl)quinolina-8-il)alilo)carbamato (Compuesto **1009**, 653 g, 70% de lo obtenido) como sólido blancuzco: LC-MS = 342,31 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 6,09 (br. s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,10 (br. s, 1H), 4,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,11 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H). Se obtuvo producto adicional (34,9 g, 74% del total obtenido) concentrando el filtrado a presión reducida, disolviendo el residuo en THF, filtrando la solución mediante un tapón de Florisil® como se hizo previamente, lavando el tapón con MeTHF, concentrando el filtrado a presión reducida, agregando 250 ml de TBME, agitando durante 0,5 horas, recolectando el precipitado obtenido por filtración, lavando el sólido con EtOAc (40 ml), acetonitrilo (50 ml) y secando el sólido a alto vacío durante toda la noche.

[00182] Como se muestra en el paso 2-vi del Esquema 2, a una suspensión de *tert*-butil (2-(4-(metilcarbamoyl)quinolina-8-il)alilo)carbamato (Compuesto **1009**, 425 g, 1,245 mol) agitada en EtOH (4,25 L), se agregó 5,5 M HCl en *i*PrOH (1,132 L, 6,225 mol). La mezcla de la reacción se agitó a reflujo (76 °C de temperatura interna) durante 30 minutos y luego durante 90 minutos mientras se enfriaba hasta alcanzar 40 °C. Se añadió EtOAc (2,1 l) y se

agitó la mezcla durante 2 horas más. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó a alto vacío para obtener 8-(3-acetamidoprop-1-en-2-il)-*N*-metilquinolina-4-carboxamida (Compuesto **1010**, 357,9 g, 91% de lo obtenido) como sólido bronceado: LC-MS = 242,12 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, metanol-d₄) δ 9,07 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,04 (s, 3H).

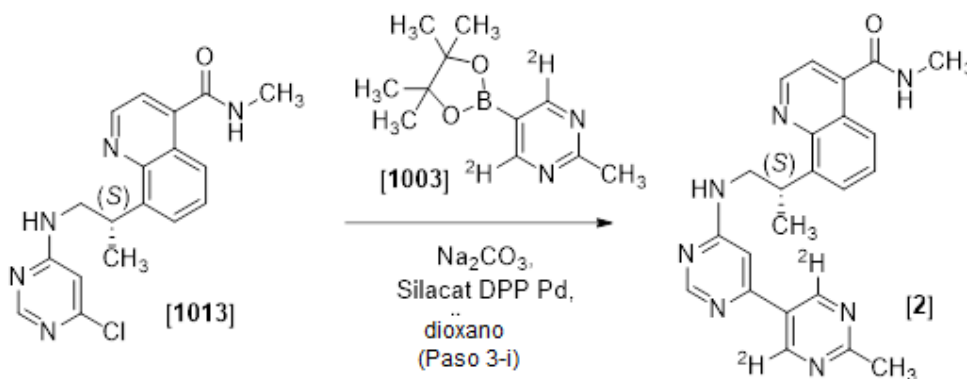
[00183] Como se muestra en el paso 2-vii del Esquema 2, en una atmósfera de nitrógeno 8-(3-acetamidoprop-1-en-2-il)-*N*-metilquinolina-4-carboxamida (12,4 g, 43,77 mmol) y cicloocta-1,5-dieno/(2*R*,5*R*)-1-[2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dietilfosfolan-1-il]fenil]-2,5-dietil-fosfolano: rodio(+1) catión - trifluorometanosulfonato (Rh(COD)(*R*,*R*)-Et-DuPhos-OTf, 316,3 mg, 0,4377 mmol) en metanol (372,0 ml) se combinaron y entubieron a 35-40°C hasta solubilizar los sólidos. La mezcla de la reacción se colocó en un aparato de hidrogenación, se reemplazó la atmósfera con hidrógeno y se agitó la mezcla a 100 p.s.i. de hidrógeno a 50°C durante 14 horas. Luego de enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, se filtró la mezcla mediante una capa de Florisil®, MeOH (2 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se retiró todo rastro de agua mediante azeótropo de DCM a presión reducida. El residuo se trituroó con 20% de DCM en MTBE (2 x 100 ml) para obtener (*S*)-8-(1-acetamidopropan-2-il)-*N*-metilquinolina-4-carboxamida (Compuesto **1011**, 11,0 g, 88 % de lo obtenido, 96% e.e.) como sólido blancuzco: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,73-7,54 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 3,55 - 3,32 (m, 3H), 2,86 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). El exceso enantiomérico (e.e.) se determinó mediante HPLC quiral (ChiralPac IC, 0,46 cm x 25 cm], velocidad de 1,0 ml/min durante 20 min a 30 °C (20:30:50 metanol/ etanol/ hexanos y 0,1 % dietilamino) con un tiempo de retención para el (*R*)-enantiómero de 5,0 min, y para el (*S*)-enantiómero de 6,7 min.

[00184] Como se muestra en el paso 2-viii del Esquema 2, (*S*)-8-(1-acetamidopropan-2-il)-*N*-metilquinolina-4-carboxamida (11,0 g, 38,55 mmol) en 6M HCl acuoso (192,7 ml, 1,156 mol) se calentó hasta alcanzar 60° C. Luego de agitar por 2 días a esta temperatura, la mezcla de la reacción se enfrió y se agregaron 20 ml adicionales de 6M HCl. Se continuó la agitación durante 2 días más a 70° C. La mezcla de la reacción se enfrió con un baño de hielo y el pH se ajustó a aproximadamente 11 con 6M NaOH (acuoso). La muestra acuosa se extrajo con MeOH/DCM al 5% y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (60 ml), agua salada (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener un producto crudo como sólido bronceado. Este sólido se suspendió en

EtOAc (200 ml), se enfrió a 3° C con un baño de hielo, y se agregaron 6M HCl/*i*-PrOH (30 ml) poco a poco para obtener un precipitado que se recolectó por filtración. El sólido se lavó con EtOAc (100 ml) y se secó a alto vacío para obtener (*S*)-8-(1-aminopropan-2-il)-*N*-metilquinolina-4-carboxamida, diclorhidrato [Compuesto **1012**, 7,8 g, 61% de lo obtenido, pureza al 95% (5% del compuesto **1011**)] como sólido blanco. Este material se usó en el estado en que se encontraba para las reacciones subsiguientes.

[00185] Como se muestra en el paso 2-ix del Esquema 2, 8-[(1*S*)-2-amino-1-metil-etil]-*N*-metil-quinolina-4-carboxamida, clorhidrato (Compuesto **1012**, 24,0 g, 72,86 mmol) se recolectó en THF (230 ml) y agua (40 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se agregó carbonato de sodio (15,44 g, 145,7 mmol) en 100 ml de agua y la mezcla de la reacción se agitó durante 10 minutos. Se agregó 4,6-Dicloropirimidina (12,18 g, 80,15 mmol) a la mezcla de la reacción y se calentó a reflujo a 66 °C durante dos horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en 200 ml de EtOAc, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con 100 ml de EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (60 ml), agua salada (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una capa de gel de sílice (100 g) y se concentraron a presión reducida. El producto crudo obtenido se trituró con 20% de DCM en MTBE (200 ml) para obtener (*S*)-8-(1-((6-cloropirimidin-4-il)amino)propan-2-il)-*N*-metilquinolina-4-carboxamida (Compuesto **1013**, 23,15 g, 88% de lo obtenido) como sólido blanco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 70°C) δ 8,97 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,46 (dd, *J* = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,90 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); [α]_D²⁴ = 44,77 (c = 1,14, MeOH).

Ejemplo C. Preparación de (*S*)-*N*-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il-4',6'-d₂)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Compuesto 2)



Esquema 3

[00186] Como se muestra en el paso 3-i del Esquema 3, (S)-8-(1-((6-cloropirimidin-4-il)amino)propan-2-il)-N-metilquinolina-4-carboxamida (Compuesto **1013**, 2,542 g, 7,146 mmol), 2-metil-4,6-dideutero-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (Compuesto **1003**, 2,204 g, 7,146 mmol, 72% por peso), Na₂CO₃ (10,72 ml de 2 M (acuoso), 21,44 mmol) y Silacat® DPP Pd (SiliCycle, Inc., 1,429 g, 0,3573 mmol) se recolectaron en dioxano (30,00 ml), la solución se enjugó en gas nitrógeno durante 5 min, y la mezcla de la reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró en diatomita, se concentró a presión reducida, se disolvió en DMSO y se purificó por cromatografía de fase inversa (10-40% CH₃CN/H₂O, 0,1 % TFA). Las fracciones del producto se combinaron y se agregó DCM y MeOH, seguido de la adición de 1N NaOH hasta alcanzar un pH mayor a 7. La solución del producto se extrajo con DCM (2x), y los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida (Compuesto **2**, 181 mg, 28 % de lo obtenido) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 70°C) δ 8,95 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,51 (h, J = 7,2 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,88 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Cuando se usó 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina en esta reacción en lugar del Compuesto **1003** deuterado, se obtuvo el Compuesto **1**: LCMS = 414,40 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 9,14 (s, 2H), 8,95 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (br. s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,28 (br. s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,52 (h, J = 7,0 Hz, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 2,88 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 2: Procedimiento general para la formación de cocristales de un compuesto de la fórmula I y un CCF seleccionado de ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico

[00187] En general, los cocristales de la invención se pueden preparar mediante cristalización líquida o cristalización mediante extrusión del fundido caliente (hot-melt extrusion, HME).

[00188] En un ejemplo específico, el Compuesto **1** o el Compuesto **2** se pesaron en viales y se mezclaron con un CCF en una proporción aproximada de 1:1,2, respectivamente, y se agitaron en un solvente adecuado durante 2 semanas. Al final de este tiempo, el Análisis

XRPD mostró nuevos patrones cristalinos. En la Tabla 1 se resumen las proporciones y concentraciones del compuesto para la formación de cocristales del Compuesto **1**.

Tabla 1

Conformador	Peso del CCF (mg)	Peso del Compuesto 1 (mg)	Solvente	Volumen (μl)
ácido adípico	6,12	14,0	CH ₃ CN	500
ácido succínico	5,45	14,9	CH ₃ CN	500
ácido maleico	5,14	15,0	EtOAc	500
ácido fumárico	5,33	15,0	CH ₃ CN	500
ácido cítrico	7,45	12,8	EtOAc	500
ácido benzoico	5,25	14,8	agua	500

*Ejemplo 3: Preparación de los Compuestos **1** y **2**/cocrystal de ácido adípico*

[00189] En un recipiente revestido de 1 litro (con agitador vertical) se colocó el Compuesto **1** (36,04 g, 0,087 mol, 1,000 equiv.), ácido adipídico (16,65 g, 0,114 mol, 2,614 equiv.), 1-propanol (321,00 g, 5,342 mol, 122,564 equiv.) y se agitó la suspensión a 750 rpm. Se agregó un cultivo del cocrystal (0,5% del cultivo del cocrystal) y se agitó la mezcla de la reacción a 25 °C. Se monitoreó la formación de cocristales eliminando alícuotas y analizando por espectroscopía Raman. Luego de 114 horas, se determinó que la formación del cocrystal se había completado. Se filtró la suspensión usando embudo fritado de porosidad media de 600 ml hasta que el nivel de solvente fue parejo en la torta húmeda. Se aisló y rotuló el líquido madre, y se analizó su contenido. Luego, se lavó la torta húmeda con 1-propanol (270,0 ml, 7,49 vol.). Los sólidos de la torta húmeda se pesaron y secaron en un horno al vacío a 50 °C. El producto final obtenido del Compuesto **1**/cocrystal adipídico fue de 21,7 g. Con un procedimiento similar también se obtuvo un cocrystal del Compuesto **1** y ácido adipídico. Los análisis mediante HPLC indicaron estequiometría de aproximadamente 2:1 para el Compuesto **1** o el Compuesto **2** al ácido adipídico.

[00190] Alternativamente, los cocristales de ácido adípico del Compuesto (**1**) también se prepararon con cristalización HME. Se realizó la prueba de concepto de la cristalización HME en una escala de 20 g en un extrusor de 16 mm. La forma libre y el ácido adipídico del Compuesto (**1**) se extruyeron con mezclador de alto corte y temperaturas elevadas (p. ej, 144 °C o 155°) para general el cocrystal.

[00191] Algunas propiedades físicas del Compuesto (2) de base libre y su cocrystal adipídico se resumen en la Tabla 2 que se presenta a continuación.

Tabla 2: Propiedades materiales de la base libre y el cocrystal de ácido adipídico del Compuesto (2)

Evaluación del material	Forma libre	Cocrystal de ácido adípico Proceso de cristalización con solvente (80% del Comp. 2:20% AA) (p/p)	Cocrystal de ácido adípico (80% del Comp. 2:20% AA) (p/p) Proceso de extrusión del fundido caliente	Cocrystal de ácido adípico (75% del Comp. 2:25% AA) (p/p) Proceso de extrusión del fundido caliente
Densidad de las placas	0,33 g/cc	0,14 g/cc	0,43 g/cc	0,62 g/cc
Densidad aprovechada	0,47 g/cc	0,25 g/cc	0,60 g/cc	0,70 g/cc

Ejemplo 4: Caracterización de la difracción de rayos X de polvo

[00192] Los espectros XRPD para cocristales de la invención (ver Figuras 1-7) se registraron a temperatura ambiente en modo por reflexión utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance equipado con una fuente de tubo sellado Cu y un detector PSD Vantec (Bruker AXS, Madison, WI). El generador de rayos X estaba operando a un voltaje de 40 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se colocó en un soporte de silicona o PMM. Los datos se registraron en el rango de 4°-45° 2 theta con un tamaño de paso de 0,0140° y un tiempo de toma de muestras de 1s por paso. Se utilizaron aperturas de divergencia de 0,2 mm.

[00193] El patrón XRPD para cocristales Tipo A y Tipo B de la invención (ver Figuras 14 y 15) se registraron a temperatura ambiente en modo por reflexión utilizando un difractómetro PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado Cu y un detector PIXCel 1D. El generador de rayos X estaba operando a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA. La muestra de polvo se colocó en un soporte de transmisión y se

mantuvo en su lugar con películas finas Mylar. Los datos se registraron en el rango de 4°-40° 2- theta con un tamaño de paso de 0,007° y un tiempo de toma de muestras de 1549 s por paso. El difractómetro se configuró con aperturas Solar de 0,02°, aperturas antidifusoras ½° en el haz incidente y aperturas antidifusoras 1/4° en el lado difractado. Se acumularon dos lecturas.

[00194] La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del cocrystal formado entre el compuesto **1** con ácido adípico. El patrón XRPD indica que el cocrystal se encuentra en una mezcla de los Tipos A y B. Algunos picos específicos de XRPD del espectro se resumen a continuación.

Tabla 3.

N.º	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	6,540282	61,33
2	7,858682	60,04
3	11,92977	52,67
4	12,2278	23,87
5	13,03317	29,49
6	14,22935	100
7	18,75679	59,81
8	19,0885	36,36

[00195] La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **2** con ácido adípico. Algunos picos específicos XRPD del patrón se resumen a continuación.

Tabla 4.

N.º	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	6,459033	55,29
2	7,911365	51,42
3	11,91567	45,41
4	12,25639	24,61
5	12,98715	34,47
6	14,19256	100
7	18,67692	38,85
8	19,06727	28,68

[00196] La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido cítrico. Algunos picos específicos XRPD del patrón se resumen a continuación.

Tabla 5.

N.º	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	7,435926	50,1
2	8,291282	19,41
3	11,35154	21,73
4	13,26446	100
5	15,49248	47,42
6	21,55281	20,72
7	23,57031	30,18

[00197] La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido fumárico. Algunos picos específicos XRPD del patrón se resumen a continuación.

Tabla 6.

N.º	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	8,264997	97,26
2	10,1077	23,4
3	14,97012	35,06
4	16,60917	41,79
5	17,21781	100
6	25,1975	67,75
7	26,01104	24,39

[00198] La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido maleico. Algunos picos específicos XRPD del patrón se resumen a continuación.

Tabla 7.

N.º	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	6,205335	15,27
2	10,43158	20,84
3	11,28478	40,95
4	12,41363	34,13
5	13,26101	19
6	18,86924	43,52
7	21,08017	31,35

[00199] La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido succínico. Algunos picos específicos XRPD del patrón se resumen a continuación.

Tabla 8.

N.º	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	8,01725	26,29
2	12,33839	42,72
3	14,77709	37,21
4	17,31539	12,09
5	19,56132	13,66
6	20,05503	100

[00200] La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cocrystal formado entre el Compuesto **1** con ácido benzoico. Algunos picos específicos XRPD del patrón se resumen a continuación.

Tabla 9.

N.º	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	8,699594	88,63
2	13,90495	68,65
3	15,6186	80,96
4	17,6481	100
5	18,15049	41,75
6	20,76838	39
7	24,72293	67,36

Ejemplo 5: Análisis termogravimétrico

[00201] Los análisis termogravimétricos (TGA) se realizaron con un analizador termogravimétrico TA Instruments modelo Q5000. Se colocó aproximadamente 1-4 mg. de muestra sólida en una bandeja de muestreo de platino y se la calentó bajo una corriente de nitrógeno de 90 mL/min a 10°C/min hasta 300 °C. Todos los termogramas se analizaron utilizando el software TA Instruments Universal Analysis 2000 V4.4A.

[00202] Las curvas del análisis termogravimétrico para los cocristales del compuesto (**1**) y ácido adípico y para los cocristales del compuesto (**2**) y ácido adípico se indican en las Figuras 8 y 9 respectivamente. Las figuras muestran una pérdida de ácido adípico a partir de los 150°C en ambos cocristales.

Ejemplo 6: Calorimetría diferencial de barrido

[00203] La Calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó en un analizador calorimétrico TA Instruments modelo Q2000. Se colocó aproximadamente 1-4 mg. de muestra sólida en una bandeja de muestreo de aluminio con orificios y se la calentó bajo una corriente de nitrógeno de 50 mL/min a 10°C/min hasta 300 °C. Todos los datos se analizaron utilizando el software TA Instruments Universal Analysis 2000 V4.4A.

[00204] Los termogramas representativos de la calorimetría diferencial de barrido se muestran en la Figura 10 y en la Figura 11 para los cocristales del compuesto (**1**) y ácido adípico y para los cocristales del compuesto (**2**) y ácido adípico, respectivamente.

Ejemplo 7: Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido

[00205] Los espectros NMR de estado sólido (ss-NMR) se obtuvieron a partir del espectrómetro de calibre ancho Bruker-Biospin 400 MHz Advance III equipado con una sonda Bruker-Biospin 4 mm HFX. Aproximadamente 70 mg de cada muestra se envasaron en rotores Bruker-Biospin 4 mm ZrO₂ a volumen completo. En general se aplicó una velocidad de rotación de ángulo mágico (MAS) de 12,5 kHz. La temperatura establecida para la cabeza de la sonda fue de 275°K para minimizar el efecto del calentamiento por fricción durante la rotación. En todos los experimentos se utilizó un retraso de relajación de 30 segundos. El tiempo de contacto CP que se estableció para el experimento ¹³C CPMAS fue de 2 ms. Se utilizó un pulso de protón CP con rampa lineal (de 50% a 100%). La igualación Hartmann-Hahn se optimizó en la muestra de referencia externa (glicina). El desacoplamiento SPINAL 64 se utilizó con una intensidad de campo de aproximadamente 100 kHz. El desplazamiento químico se contrastó con el estándar externo de adamantano y su resonancia de campo superior configurada a 29,5 ppm.

[00206] Luego del lavado con solvente, se utilizó ss-NMR para investigar los complejos de cocristales del compuesto **1** o compuesto **2** con ácido adípico. Ver las Figuras 12 y 13 respectivamente. La ausencia de picos característica de compuesto **1**, compuesto **2** o ácido adípico libre indicó un cocrystal puro.

Ejemplo 8: Preparación de Tipos A y B polimórficos de cocristales de ácido adípico de los compuestos (1) y (2)

A. Preparación de Tipo A polimórfico de cocrystal de ácido adípico del compuesto (**1**)

[00207] El Tipo A polimórfico de cocrystal de ácido adípico del compuesto (**1**) se puede obtener mediante la cristalización por fusión en caliente del compuesto (**1**) y ácido adípico. A

continuación se describe un ejemplo específico de la preparación del Tipo A mediante extrusión por fusión en caliente.

[00208] El ácido adípico se pasa por un molino de chorro utilizando un Jet-O-Mizer de energía fluida modelo 00 con la siguiente configuración:

Parámetro	Presión [PSI]
Suministro de aire	100
Boquilla de molienda	60
Boquilla de empuje	80

El compuesto (**1**) se filtró a través de una malla #18. El compuesto (**1**) y el ácido adípico procesado en el molino a chorro se pesaron para preparar mezclas binarias a aproximadamente 80, 75 y 65 % peso:peso de compuesto (**1**). Para preparar las mezclas iniciales primero se las filtró por una malla #30 y luego se las mezcló en un mezclador tubular durante 5 minutos.

[00209] Las mezclas se extruyeron utilizando una extrusora Leistritz Nano 16 de husillo doble con tres zonas de temperatura y equipada con un émbolo alimentador. El diseño del husillo contenía elementos de transporte, bombeo y de amasado a 30° y 60° grados. Todos los experimentos se realizaron sin una boquilla instalada en la extrusora. La temperatura y la velocidad de husillo se establecieron como se indica en la Tabla a continuación. La temperatura se estableció y se controló bajo el mismo valor para los tres elementos de calentamiento. Durante la extrusión la torsión fue monitoreada y se aumentó la velocidad de husillo cuando este estuvo en riesgo de trabarse.

Parámetro	Configuración
Rango de alimentación	1,5
[ml/min]	3,75
	5
Velocidad de husillo [rpm]	20 a 150
Temperatura [°C]	110
	130
	144
	155

[00210] El patrón de transmisión XRPD y el espectro ^{13}C NMR de Tipo A de cocrystal de ácido adípico del compuesto (**1**) se indican en las Figuras 14 y 16 respectivamente. Algunos picos observados en el espectro ^{13}C NMR se resumen a continuación.

Tabla 10.

Pico	Variación ±0,1 [ppm]	Intensidad [% de máx.]
1	117,1	47,6
2	96,8	28,2
3	95,7	26,2
4	27,6	48,1
5	14,8	32,7
6	161,6	36,5
7	154,5	33,4
8	51,5	24,7
9	50,2	24,3
10	25,6	99,2
11	18,5	33,7
12	179,4	54,4
13	168,4	55,9
14	158,3	83,5
15	147,8	46,5
16	145,7	27,9
17	143,2	44,1
18	141,8	43,2
19	124,6	100,0
20	31,2	31,7
21	30,1	35,2

B. Preparación de Tipo A polimórfico de cocrystal de ácido adípico del compuesto (2)

[00211] El Tipo A polimórfico de cocrystal de ácido adípico del compuesto (2) se preparó con suspensión de acetona. 322 mg de una mezcla de compuesto 2 Tipo A y Tipo B:ácido adípico cocrystal preparada como se describe en el ejemplo 3 y 221 mg de ácido adípico se mezclaron en 9,8 g de acetona a 20 a 30 °C durante 30 días. Aproximadamente 50 mg de sólidos se aislaron mediante centrifugado por filtrado a través de una membrana de 0,45 µm utilizando un dispositivo de centrifugado y filtrado y se secaron al vacío a 20 a 30 °C durante aproximadamente 2 horas. Los espectros NMR en estado sólido se recogieron como se describe en el ejemplo 7 excepto que la cantidad de muestra fue de aproximadamente 50 mg y el retraso de relajación de 5s. El espectro ¹³C NMR Tipo A de cocrystal de ácido adípico del compuesto (2) (ver Figura 17) es básicamente el mismo que el del Tipo A de cocrystal de ácido adípico del compuesto (1). Algunos picos observados en el espectro ¹³C NMR se resumen a continuación.

Tabla 11.

Pico	Variación ±0,1 [ppm]	Intensidad [% de máx.]
1	116,9	48,3
2	96,6	27,4
3	95,6	23,9
4	27,5	45,6
5	14,7	36,7
6	161,4	32,9
7	153,9	15,9
8	51,3	22,5
9	49,9	22,2
10	25,4	100,0
11	18,3	35,8
12	179,2	55,6
13	168,2	49,5
14	158,2	48,2
15	147,6	46,0
16	145,5	27,1
17	143,1	45,7
18	141,6	44,6
19	124,4	91,9
20	31,0	30,9
21	29,9	33,4

C. Preparación de Tipo B polimórfico de cocrystal de ácido adípico del compuesto (2)

[00212] El Tipo B polimórfico de cocrystal de ácido adípico del compuesto (2) se puede obtener mediante secado por pulverización. A continuación se describe un ejemplo específico.

[00213] Se preparó una mezcla solvente para secado por pulverización pesando 50 g de metanol y 117,5 g de diclorometano en una botella de vidrio y mezclándola. En un frasco de vidrio transparente se pesaron 500mg del compuesto (2), 176,2mg de ácido adípico y 19,3 g de la mezcla de metanol diclorometano y luego se mezcló hasta que se disolvieran todos los sólidos. Esta solución se secó por pulverización utilizando un secador por pulverización B-290 con la siguiente configuración:

Parámetro	Configuración
Temperatura de entrada	99 °C
Aspirador	100%
Bomba	40%
Condensador	-5°C

Boquilla	1 mm
Pulverizador	35 mm
Presión de filtrado	-60mbar

El material aislado completamente recristalizado a temperatura ambiente al compuesto (2):Tipo B de cocrystal de ácido adípico durante 2 meses.

[00214] El patrón XRPD y el espectro ^{13}C NMR de Tipo B de cocrystal de ácido adípico del compuesto (2) se indican en las Figuras 15 y 18 respectivamente. Algunos picos observados en el espectro ^{13}C NMR se resumen a continuación.

Tabla 12.

Pico	Variación $\pm 0,1$ [ppm]	Intensidad [% de máx.]
1	117,9	42,2
2	97,3	25,6
3	94,0	19,6
4	26,7	64,6
5	15,7	32,7
6	161,7	45,0
7	153,8	14,5
8	50,7	37,0
9	25,3	84,7
10	18,8	31,8
11	179,1	61,6
12	168,3	54,1
13	158,1	67,2
14	147,2	31,5
15	142,4	44,9
16	124,5	100,0
17	32,3	30,7
18	30,1	31,2
19	125,8	70,3

Ejemplo 9: Diagrama de fase binaria del compuesto (2)/cocrystal de ácido adípico

[00215] La Figura 18 es una representación de un diagrama de fase aproximado que coincide con los datos térmicos T_{AA} medidos: Temperatura de fundición del ácido adípico, temperatura de fundición T_{CoX} del compuesto (2): cocrystal de ácido adípico, T_p : temperatura peritética, T_{CMPD2} : Temperatura de fundición del compuesto (2), T_{E1} :temperatura de fundición eutéctica, punto peritético P, punto eutéctico E1, S_{AA} : Ácido adípico sólido,

líquido L, S_{CoX}:compuesto sólido (2):cocrystal de ácido adípico, S_{CMPD2}:compuesto sólido (2), T_{m-E}: temperatura de fundición eutéctica metaestable, m-E: punto eutéctico metaestable.

[00216] El diagrama de la fase binaria se exploró mediante calorimetría diferencial de barrido en las mezclas de compuesto (2) y ácido adípico y mezclas de compuesto (2):ácido adípico y cocrystal. La composición estequiométrica del cocrystal en % en p:p compuesto (2) se calculó a partir de la estequiometría molar. En la Figura 11 se indica un termograma de calorimetría diferencial de barrido representativo. El termograma del compuesto (2):cocrystal de ácido adípico muestra un endotermo de fundición a 196 °C ±2 °C, seguido por un exotermo de recristalización, seguido por un endotermo de disolución amplia. La fundición del compuesto (2) se observa a 256 °C±2 °C cuando el ácido adípico puede descomponerse totalmente y evaporarse. El termograma de calorimetría diferencial de barrido depende de la composición, es decir, las fases sólidas presentes en el material, y se lo explica mediante el diagrama de fase binaria. Depende también de otros detalles experimentales. Se observó un endotermo de fundición eutéctica cuando existía un exceso de ácido adípico además del cocrystal a 138 °C±2 °C. El diagrama de fase binaria del compuesto (2) y el ácido adípico coinciden con las curvas de la calorimetría diferencial de barrido en el compuesto 1:cocrystal de ácido adípico y compuesto 1:ácido adípico, mezclas de ácido adípico; en la Figura 10 se indica un ejemplo.

[00217] Algunos puntos medidos del diagrama de fase en la Figura 19 se resumen a continuación:

Tabla 13.

Punto	Temperatura [°C] ±2	Composición [% p:p] compuesto 2
E1	T _{E1} =138	65±5
P o E2	T _P o T _{E2} =196	Desconocido
T _{AA}	153	0
T _{CMPD1}	256	100

Ejemplo 9. Análisis biofarmacéutico

[00218] La curva de solubilidad de PH para el compuesto (2), compuesto (2):cocrystal de ácido adípico, y compuesto (2): cocrystal de ácido adípico en presencia de ácido adípico en exceso se calcularon a partir de los valores pK_a del compuesto (2) y ácido adípico, compuesto (2):cocrystal de ácido adípico valor K_{sp}, la constante de unión del compuesto (2) y ácido

adípico en disolución acuosa y la constante de auto asociación del compuesto ($<9>1</9>$) en disolución acuosa y la solubilidad del compuesto (2) en forma libre. La solubilidad del cocrystal de ácido adípico del compuesto (2) dependió del pH y de la concentración de exceso de ácido adípico. En general, a medida que aumentó la concentración de ácido adípico, la solubilidad aparente del cocrystal disminuyó. Con pH bajos, la solubilidad del cocrystal fue inferior al compuesto (2) de base libre, pero dentro del rango de pH del intestino delgado en ayunas el cocrystal fue mucho más soluble que el compuesto (2) en forma libre (o base libre), como se indica en la Figura 20. Las simulaciones de dosificaciones orales indicaron que los cocrystal de ácido adípico alcanzaron una absorción casi completa en dosis de hasta 1,5 g, y en dosis superiores a 800 mg el impacto negativo de ácido adípico en la solubilidad de los cocrystal disminuyó ligeramente la exposición (no se muestran los datos).

Ejemplo 10. Análisis de disolución

[00219] Se utilizaron experimentos in-vitro de dos fases con fluidos intestinales y gástricos simulados para evaluar y predecir los compuestos (1) y (2) y sus cocrystal con ácido adípico en una performance in vivo. En general la absorción de medicamentos puede realizarse en el intestino superior y una alta solubilidad suele indicar una alta biodisponibilidad in vivo luego de que se hayan agregado los fluidos intestinales simulados en experimentos de disolución de dos fases para medicamentos con biodisponibilidad con solubilidad limitada. La Figura 21 muestra perfiles de disolución de dos estadios para: i) Compuesto 1: cocrystal de ácido adípico preparado mediante extrusión por fundido caliente y cristalización líquida; ii) HME 65:35: Compuesto 1: cocrystal de ácido adípico fabricado mediante el uso de extrusión por fundido caliente con 65% p:p Compuesto 1 y 35% p:p ácido adípico; iii) HME 75:25: Compuesto 1: cocrystal de ácido adípico fabricado mediante el uso de extrusión por fundido caliente con 75% p:p Compuesto 1 y 25% p:p ácido adípico; iv) HME 80:20: Compuesto 1: cocrystal de ácido adípico fabricado mediante el uso de extrusión por fundido caliente con 80% p:p Compuesto 1 y 20% p:p ácido adípico; v) SC 80:20: Compuesto 2 cristalizado líquido: cocrystal de ácido adípico con contenido de Compuesto 2 de 79% p:p Compuesto 2 y 21% p:p ácido adípico; y vi) Forma libre: Compuesto 2 forma libre. Como se indica en la Figura 21, los datos de disolución bifásica en el compuesto 1: cocrystal de ácido adípico y compuesto 2: cocrystal de ácido adípico indicaron concentraciones mayores de compuesto 1 y compuesto 2 que el compuesto 1 o compuesto 2 en forma libre, respectivamente. Además, la concentración de compuesto 1 para el compuesto 1: cocrystal de ácido adípico preparado mediante extrusión por fusión en caliente de compuesto 1 ácido adípico a 65 % p:p y 35 %

p:p, dio mejores resultados que el compuesto cristalizado líquido **2**: cocrystal de ácido adípico o compuesto **1**: cocrystal de ácido adípico preparado mediante extrusión por fusión en caliente del compuesto **1** y ácido adípico a 75 % p:p y 25 % p:p y compuesto **1**: cocrystal de ácido adípico preparado mediante extrusión por fusión en caliente del compuesto c y ácido adípico a 80 % p:p y 20 % p:p, respectivamente. Sin adherir a ninguna teoría en particular, esto probablemente se deba a la microestructura que se obtuvo a partir del sólido eutéctico.

[00220] Se realizaron experimentos de disolución de dos fases al menos en duplicado. El fluido gástrico en estado de ayunas simulado (Fasted state simulated gastric fluid, FaSSGF) se equilibró durante 30 minutos mientras se lo mezcló a 37°C en un frasco de vidrio transparente de 100ml utilizando un baño de agua con un recipiente revestido cuya temperatura estuvo controlada. Se agregaron el compuesto 1:cocrystal de ácido adípico y el compuesto 2:cocrystal de ácido adípico y la suspensión se mezcló a aproximadamente 130 rpm y a 37 °C respectivamente. Se tomaron alícuotas (0,5 ml) cada 5, 15, 30 y 60 minutos. Los sólidos se separaron mediante centrifugación por filtrado utilizando unidades de filtros de centrifugación con una membrana de 0,45 µm y mezclando a 5000 rpm durante 5 minutos en una centrifugadora Eppendorff Model 5418. El pH de las muestras de disolución se midió luego del muestreo cada 15 y 60 minutos. Los sobrenadantes de las muestras filtradas se diluyeron 10 veces con diluyente para el análisis HPLC. A los 65 minutos se agregó a la suspensión el fluido intestinal en estado de ayunas simulado FaSSIF equilibrado a 37 °C y se la siguió mezclando a 130 rpm. Se tomaron las alícuotas (0,5 ml) cada 75, 90, 120 y 180 minutos. Los sólidos se separaron mediante centrifugación por filtrado utilizando unidades de filtros de centrifugación con una membrana de 0,45 µm y mezclando a 5000 rpm durante 5 minutos en una centrifugadora Eppendorff Model 5418. El pH de las muestras de disolución se midió luego de la toma de muestras cada 75, 90 y 180 minutos. Los sobrenadantes de las muestras filtradas se diluyeron 10 veces con diluyente para el análisis HPLC. Las cantidades de material y los fluidos simulados que se utilizaron se resumen a continuación:

Material	Peso [mg]	Volumen FaSSGF	Volumen FaSSGF
HME 65:35	43,5, 44,5	10	16
HME 75:25	40,8, 40,3	10	16
HME 80:20	38,3, 38,1	10	16
SC 80:20	31,7, 32,0, 31,6	8	12
Forma libre	24,7, 25,1, 26,6	8	12

Las concentraciones de compuestos **1** y **2** se midieron utilizando el siguiente método HPLC, respectivamente:

Columna	"Xterra Phenyl 4,6 x 50 mm, 5,0um"
Temperatura de columna	30 °C
Caudal	1,5 ml/min
Volumen de inyector	10ul
Temperatura de muestreo automático	25C
Tiempo total de funcionamiento	3,0 min
Detector longitud de onda	240 nm
Solución de lavado con aguja	Metanol
Índice de muestreo	1 por muestra
Tiempo de adquisición de datos	3
Fase A móvil	0,1% TFA en agua
Fase B móvil	0,1% TFA en acetonitrilo
Gradiente	85 % fase móvil A 15 % fase móvil B

[00221] Se utilizaron preparaciones típicas de fluido simulado para los experimentos de disolución de dos fases: El FaSSIF se preparó agregando aproximadamente 1,80 g de pastillas de hidróxido de sodio, 2,45 g de anhídrido maleico, 6,37g de cloruro de sodio, 1,61g de taurocolato de sodio y 618,8 mg de lecitina a 800ml de agua. La solución se mezcló hasta que todos los materiales estuvieran completamente disueltos. Luego se ajustó el pH a 6,5 utilizando 1,0N HCl y 50% de solución NaOH mientras se mezclaba la solución. Se agregó agua en un volumen final de 1 L.

El FaSSGF se preparó agregando 50,0mL de 1,0N HCl, aproximadamente 1,0 g de pepsina "800-2500 U/mg", 43mg de taurocolato de sodio, 2,0 g de cloruro de sodio (NaCl) a 800 ml de agua. Se agregó agua en un volumen final de 1 L. El pH final fue en general 1-2.

Ejemplo 12. Biodisponibilidad de los cocristales de la invención

[00222] La biodisponibilidad oral del compuesto 2:cocrystal de ácido adípico y compuesto 2 en forma libre en humanos se predijo a partir de las curvas de solubilidad de pH calculadas en la Figura 20 utilizando GastroPlus, Simulations Plus versión 8.5.0002 de Simulations Plus, Inc. Una permeabilidad yeyunal de $1,67 \times 10^{-4}$ cm/s y se utilizó un radio de partículas de 10 micrones. El resto de los parámetros correspondieron a la configuración por defecto del software. Las simulaciones predicen 100% de fracciones absorbidas para las dosis orales hasta 1500 mg de compuesto 2: cocrystal de ácido adípico y compuesto 2; cocrystal de ácido adípico con ácido adípico adicional presente mientras que la fracción oral de compuesto 2 absorbida disminuye abruptamente si se aumentan las dosis. Como se muestra en la Figura 22, las simulaciones indican que el compuesto 2: cocrystal de ácido adípico tiene una mayor biodisponibilidad oral cuando se lo compara con el compuesto 2 en forma libre para dar suficiente exposición para los estudios de seguridad humana en dosis de hasta, pero no limitadas, a 1500 mg y puede tener como resultado mayores márgenes de seguridad para el compuesto 2. Además, una mayor biodisponibilidad oral reducirá la dosis oral que se necesita para alcanzar niveles de sangre eficaces. Se esperan resultados similares para el compuesto 1 a partir de la similitud en las propiedades físicas observadas en el compuesto 1 y compuesto 2.

Ejemplo 13. Eficacia biológica del compuesto 2/cocrystal de ácido adípico

Ejemplo A. Ensayo de inhibición de quinasa DNA-PK

[00223] El cocrystal de ácido adípico del compuesto 2 se evaluó debido a su capacidad de inhibir quinasa DNA-PK utilizando un ensayo radiométrico estándar. En resumen, en este ensayo de quinasa se interroga la transferencia del fosfato terminal ^{33}P - en ^{33}P -ATP a un sustrato péptido. El ensayo se realizó en bandejas con 384 pocillos a un volumen final de 50 μL por pocillo con aproximadamente 6 nM de DNA-PK, 50 mM de HEPES (pH 7,5), 10 mM de MgCl_2 , 25 mM de NaCl, 0,01% de BSA, 1 mM de DTT, 10 $\mu\text{g/mL}$ de ADN bicatenario (obtenido de Sigma), 0,8 mg/mL de péptido de DNA-PK (Glu-Pro-Pro-Leu-Ser-Gln-Glu-Ala-Phe-Ala-Asp-Leu-Trp-Lys-Lys- Lys, obtenido de American Peptide) y 100 μM de ATP. Consecuentemente, los compuestos de la invención se disolvieron en DMSO para preparar soluciones de stock inicial de 10 mM. Luego se realizaron las diluciones seriales en DMSO para obtener las soluciones finales del ensayo. Se agregó una alícuota de 0,75 μL de DMSO o inhibidor en DMSO a cada pocillo y luego se agregó una solución de sustrato ATP con ^{33}P -ATP (obtenido de Perkin Elmer). La reacción se inició mediante la adición de DNA-PK,

péptido y ADNbc. Luego de 45 minutos, la reacción se apagó con 25 μ L de 5% de ácido fosfórico. La mezcla de la reacción se transfirió a bandejas PH con 384 pocillos MultiScreen (obtenidas de Millipore), se dejó ligar durante una hora y se la lavó tres veces con 1% de ácido fosfórico. Luego de agregar 50 μ L de centellador Ultima GoldTM de alta eficacia (obtenido de Perkin Elmer), se contaron las mezclas en un contador de centelleo y luminiscencia Packard TopCount NXT Microplate (Packard BioScience). Los valores K_i se calcularon utilizando macros Microsoft Excel Solver para aplicar los datos al modelo cinético para la inhibición de unión estrecha competitiva. El cocrystal de ácido adípico de compuesto (2) tuvo un K_i de alrededor de 2 nM.

Ejemplo B: Eficacia de los compuestos (1) y (2) en combinación con IR de todo el cuerpo

[00224] Las eficacias in vivo de los compuestos (1) y (2) en combinación con el IR de todo el cuerpo se examinaron en el OD26749 primario de cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, Non-small cell lung cancer) y los modelos de injerto heterólogo de línea celular OE-19 GEJ. Los resultados se resumen en las Tablas 14 y 15. En estos estudios, los compuestos (1) y (2) se formularon con 16% de captisol/1%PVP/1%HPMC E5 pH2.

B.1. Eficacia del compuesto (1) en combinación con IR en el modelo de injerto heterólogo OD26749 NSCLC

[00225] La eficacia in vivo del compuesto (1) se evaluó en el modelo de injerto heterólogo OD26749 NSCLC subcutáneo. El compuesto (1) administrado a 100 mg/kg tid en un solo día mejoró significativamente el efecto de la radiación en una única dosis 2 Gy de IR en este modelo (%T/C 26 para la combinación comparado a %T/C de 80 para solo radiación, $P<0,001$). La eficacia se evaluó utilizando un régimen en el que se administró IR de todo el cuerpo en 2-Gy dos veces, con una semana de diferencia. El compuesto (1) se administró (tres veces al día cada 0, 3, y 7 h) a 100 mg/kg solo o con una dosis única de 2 Gy de IR de todo el cuerpo a 3,25 h. Al cabo de siete días, se repitió el mismo régimen. El compuesto (1) en combinación con IR de todo el cuerpo a 2 Gy indujo una significativa regresión de tumor (%T/Ti de -75; $P<0,01$) en comparación con el IR solo.

[00226] El compuesto (1) solo y el IR solo no indujeron una inhibición del crecimiento de tumor significativa ($P>0,05$) en comparación con los controles vehiculares (%T/C de 74 y 64, respectivamente). En este modelo de tumor primario, ambos grupos mostraron un cierto grado de pérdida de peso corporal (6,7% y 8,7% de pérdida máxima en el Día 2 o Día 9 para el IR solo y el grupo de combinación, respectivamente) que se recuperó a lo largo del estudio. La adición de una segunda dosis de 2 Gy IR en combinación con el compuesto (1) resultó en

un aumento temporal significativo en la duplicación de tumor (time to tumor doubling, TTD) con un día TTD 33,4 en el grupo de combinación comparado con solo 2 a 3 días para los grupos vehicular, IR y de agente único de compuesto (1).

B.2. Estudio comparativo: Los compuestos (1) y (2) en combinación con dos ciclos de IR de todo el cuerpo en un NSCLC primario modelo de injerto heterólogo (OD26749) en ratones desnudos

[00227] Las eficacias de los compuestos (1) y (2) en combinación con el IR de todo el cuerpo (2 Gy) se evaluaron en el NSCLC primario modelo de injerto heterólogo (OD26749) a un nivel de dosis de compuesto (1) de 100 mg/kg PO bid (0 y 4 h) y niveles de dosis de compuesto (2) de 50 mg/kg y 100 mg/kg PO bid (0 y 4 h). Se dieron dos ciclos de IR de todo el cuerpo (2 Gy) 15 minutos luego de la primera dosis de compuesto (0,25 horas). A los animales de control se les administró PO vehicular bid (0 y 4 h). Los días 0 y 7 se realizaron dos ciclos de tratamiento.

[00228] Dos ciclos de radiación de cuerpo entero (2 Gy) solos no inhibieron el crecimiento del tumor en comparación con los tumores tratados mediante control vehicular (%T/C=106). Sin embargo, la eficacia se mejoró significativamente cuando los compuestos (1) y (2) se combinaron con IR, en promedio los volúmenes de tumor en todos los grupos de combinación fueron significativamente más pequeños que aquellos en el grupo de IR solo ($P<0,001$). Además, los grupos de combinación de los compuestos (1) y (2) (100 mg/kg bid) demostraron una actividad anti-tumor (%T/C= 4,80 y 7,80 respectivamente), una exposición sanguínea (AUC 65,8 y 58,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), y una tolerabilidad (cambio de peso corporal máximo -2,40% y 2,70%) similares. Además, el volumen de tumor promedio en el grupo de combinación 50-mg/kg fue estadísticamente diferente que el de los grupos de combinación 100 mg/kg de los compuestos (1) y (2) ($P<0,001$).

B.3. Eficacia de los compuestos (1) y (2) en combinación con IR en el modelo OE-19 de injerto heterólogo de cancer de la unión gastroesofágica (Gastro-esophageal junction, GEJ).

[00229] El modelo OE-19 de injerto heterólogo de línea celular se utilizó para evaluar la eficacia de los compuestos (1) y (2) solos y en combinación con IR. Se aplicaron dos ciclos de tratamiento (Día 0 y Día 7) tal como se realizó en el modelo OD26749 anterior. Dos ciclos de IR de todo el cuerpo (2 Gy) solos mostraron un efecto mínimo en el crecimiento del tumor en comparación con el control vehicular (%T/C = 60,0) lo indica que este modelo de tumor es

relativamente resistente a IR. Al contrario, la combinación del compuesto (2) y el IR de todo el cuerpo a 2 Gy tuvo como resultado una inhibición significativa del crecimiento del tumor en comparación con el control vehicular con un %T/C de 8,00 ($P<0,001$). El grupo de combinación también mostró una inhibición significativa del crecimiento del tumor en comparación con el grupo de IR solo ($P<0,001$). El compuesto (1) en combinación con el IR de todo el cuerpo a 2 Gy también inhibió significativamente el crecimiento del tumor en este modelo.

B.4. Eficacia de los compuestos (1) y (2) en un modelo de injerto heterólogo NSCLC primario

[00230] Las eficacias in vivo de los compuestos (1) y (2) se evaluaron individualmente y en combinación con tres días consecutivos de IR focalizado en el modelo LU-01-0030 NSCLC subcutáneo primario de injerto heterólogo. La actividad anti tumor dependiente de la dosis del compuesto (2) solo y en combinación con haz IR focalizado se evaluó en el modelo LU-01-0030. En este modelo el tratamiento IR individualmente resultó en una regresión significativa del tumor; sin embargo, se observó un nuevo crecimiento del tumor al cabo de aproximadamente 20 días luego del último día de tratamiento. En el Día 34, los grupos de combinación del compuesto (2) demostraron una actividad anti tumor estadísticamente significativa ($P<0,001$) al compararlos con los grupos vehicular e IR solo, con valores %T/Ti de -96,3, -67,1, -96,9, y 1,6% para los grupos 50 y 25 mg/kg bid y 50 y 25 mg/kg qd, respectivamente. Los ratones en los grupos de tratamiento por combinación fueron controlados (sin tratamiento) durante 90 días ya que algunos no mostraron carga tumoral. En todos los grupos experimentales, los tratamientos fueron tolerados sin problemas tal como lo indican las pérdidas de masa corporal de -1,11% a -6,93% 1 a 9 días luego del inicio del tratamiento.

B.5. Eficacia de los compuestos (1) y (2) en combinación con IR en un modelo de injerto heterólogo primario de cancer de la unión gastro esofágica

[00231] Las actividades in vivo de los compuestos (1) y (2) se compararon en combinación con el haz focalizado IR en un modelo de injerto heterólogo primario de cáncer gástrico subcutáneo. En el modelo ST 02 0004, el IR focalizado se aplicó durante tres días consecutivos individualmente y en combinación con el compuesto (1) o el compuesto (2). El tratamiento IR solo resultó en un leve retraso en el crecimiento tumoral de aproximadamente 7 días luego del último día de tratamiento. Los grupos de combinación de los compuestos (1)

y (2) demostraron una actividad antitumoral estadísticamente significativa ($P < 0,001$) al compararlos con los grupos vehiculares e IR solo con un valor %T/Ti de -2,8% para los grupos de combinación 100 mg/kg de compuesto (1) y con valores %T/C de 9,2 y 17,4 para los grupos de combinación 100 y 25 mg/kg de compuesto (2), respectivamente. Para los grupos experimentales, en general el tratamiento fue bien tolerado, tal como lo indican las pérdidas de masa corporal de -8,06% a -10,0%, 10 a 48 días luego del inicio del tratamiento.

[00232] La actividad antitumoral del compuesto (2) en combinación con el haz focalizado IR y el estándar de agentes de cuidado, paclitaxel y carboplatino, también se evaluó en el modelo ST 02 0004. El tratamiento con paclitaxel, carboplatino, e IR se aplicó una vez por semana durante tres semanas, solo o en combinación con el compuesto (2). El tratamiento con paclitaxel/carboplatino no tuvo impacto en el crecimiento tumoral ni tampoco lo tuvo la combinación de paclitaxel/carboplatino y 50 mg/kg de compuesto (2). Sin embargo, el Día 45, el compuesto (2) de 25 y 50 mg/kg en combinación con paclitaxel/carboplatino e IR demostraron una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,001$) en la actividad antitumoral cuando se los comparó con el grupo vehicular con valores %T/C de 2,5 y 11,1 para los grupos de combinación de compuesto (2) 50 y 25 mg/kg, paclitaxel/carboplatino e IR, respectivamente. Además, los grupos de combinación de compuesto (2) 50 y 25 mg/kg, paclitaxel/carboplatino e IR fueron estadísticamente distintos ($P < 0,05$) a los grupos paclitaxel/carboplatino, paclitaxel/carboplatino/50 mg/kg compuesto (2), y paclitaxel/carboplatino/IR. Las exposiciones sanguíneas de compuesto (2) fueron de 9,3 y 27 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ para los grupos bid 25 y 50 mg/kg de compuesto (2), respectivamente.

[00233] En las Tablas 14 y 15, por ejemplo, el PO bid (0, 4 h) indica que el compuesto (2) se administra dos veces (bid) en el punto temporal 0 y luego 4 horas más tarde; el IR (0,25h) qdx3 indica que la radiación se aplica 15 minutos (0,25 h) luego de la dosis del compuesto (2) (0h), y una vez por día durante 3 días (qdx3); el q7dx2 indica una vez por semana durante semanas; el qod indica día por medio dos veces (es decir, Día 1 y Día 3); y el paclitaxel q7d x3 (-0,25h), carboplatino q7dx3 (-0,25h) indican dosis de paclitaxel y carboplatino 15 minutos antes de la administración de dosis de compuesto (2), seguidas por dosis de compuesto (2) 4 horas luego de la primera administración del compuesto (2). En un ejemplo específico, “5mg/kg paclitaxel q7dx3 (-0,25h), 25 mg/kg carboplatino q7dx3 (-0,25h), 2 Gy IR qdx3 (0,25h), PO 50 mg/kg bid (0, 4h) qdx3”, se indica que se administran 5mg/kg de paclitaxel y 25 mg/kg de carboplatino 15 minutos antes de la primera administración de compuesto (2); se realiza la primera administración de compuesto (2); luego se aplica la radiación 15 minutos luego de la primera administración de compuesto (2); y finalmente la

segunda administración de compuesto (2) se realiza 4 horas después de la primera administración del compuesto (2).

Tabla 14: Resumen de estudios de eficacia in vivo con compuesto (1)

Modelo de tumor, agente que daña el ADN	Grupos de estudio	Resultados
OD26749 (NSCLC primario) IR de todo el cuerpo	2 Gy radiación qdx1 PO 100 mg/kg tid (0, 3, 7 h) qdx1 PO 100 mg/kg tid (0, 3, 7 h) qdx1, 2 Gy qdx1 (3,25h)	<u>%T/C (Día 20) %T/Ti (Día 20) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 80 - -6,90 (Día 2) 101 - -2,40 (Día 2) 26,0 - -9,70 (Día 2)
OD26749 (NSCLC primario) IR de todo el cuerpo	2 Gy Radiación q7dx2 PO 100 mg/kg tid (0, 3, 7 h) q7dx2 PO 100 mg/kg tid (0, 3, 7 h) q7dx2, 2 Gy q7dx2 (3,25 h)	<u>%T/C (Día 16) %T/Ti (Día 16) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 64 - -6.7 (Día 2) 74 - aumento de peso - -75 -8,7 (Día 9)
OD26749 (Estudio puente primario de NSCLC)* IR de todo el cuerpo	2 Gy radiación qdx3 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h), 2 Gy (0,25 h) qdx3	<u>%T/C (Día 22) %T/Ti (Día 22) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 106 - -0,90 (Día 1) 4,8 - -2,40 (Día 1)
OD26749 (NSCLC primario) IR de todo el cuerpo	2 Gy Radiación q7dx2 PO 200 mg/kg qd, 2 Gy IR (0,25 h) q7dx2 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h), 2 Gy IR (0,25 h) q7dx2 PO 50 mg/kg bid (0, 4 h), 2 Gy IR (0,25 h) q7dx2 PO 25 mg/kg bid (0, 4 h), 2 Gy IR (0,25 h) q7dx2	<u>%T/C (Día 29) %T/Ti (Día 29) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 42 - -3,50 (Día 1) 6,5 - -6,10 (Día 1) - -3.1 -3,70 (Día 8) 11,7 - -5,50 (Día 8) 25,6 - -7,70 (Día 8)
LU-01-0030 (NSCLC primario) IR enfocado	2 Gy radiación qdx3 PO 100 mg/kg tid (0, 3, 7 h) qdx5 PO 100 mg/kg tid (0, 3, 7 h) qdx3, 2 Gy IR (0,25 h) qdx3 PO 100 mg/kg tid (0, 3, 7 h) qdx5, 2 Gy IR (0,25 h) qdx3 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR (0,25 h) qdx3	<u>%T/C (Día 30) %T/Ti (Día 30) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 14,8 - -4,0 (Día 4) 79,1 - -0,63 (Día 6) - -90,6 -1,58 (Día 4) - -91,6 -1,68 (Día 4) - -85,6 -1,42 (Día 4)

Modelo de tumor, agente que daña el ADN	Grupos de estudio	Resultados
LU-01-0030 (NSCLC primario) IR enfocado	2 Gy radiación qdx3 PO 100 mg/kg qdx3, 2 Gy (0,25 h) IR qdx3 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy (0,25 h) IR qdx3 PO 50 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy (0,25 h) IR qdx3 PO 25 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy (0,25 h) IR qdx3	<u>%T/C (Día 27) %T/Ti (Día 27) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 16,1 - -7,44 (Día 3) - -76,5 -3,68 (Día 2) - -90,1 -2,87 (Día 3) - -87,8 -5,70 (Día 3) - -80,3 -5,81 (Día 2)
LU-01-0030 (NSCLC primario) IR enfocado	2 Gy radiación qdx3 PO 50 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy (0,25 h) IR qdx3 PO 50 mg/kg bid (0, 4 h) qdx2, 2 Gy (0,25 h) IR qdx3 PO 25 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy (0,25 h) IR qdx3 PO 10 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy (0,25 h) IR qdx3	<u>%T/C (Día 27) %T/Ti (Día 27) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 16,1 - -7,44 (Día 3) - -76,5 -3,68 (Día 2) - -90,1 -2,87 (Día 3) - -87,8 -5,70 (Día 3) - -80,3 -5,81 (Día 2)
LU-01-0030 (NSCLC primario) IR enfocado	2 Gy radiación qdx3 PO 10 mg.kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR (0,25 h) PO 50 mg/kg qdx3, 2 Gy IR (0,25 h) PO 50 mg.kg bid (0, 4 h) qdx1, 2 Gy IR (0,25 h) PO 50 mg.kg bid (0, 4 h) qdx2, 2 Gy IR (0,25 h) PO 50 mg.kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR (0,25 h)	<u>%T/C (Día 31) %T/Ti (Día 31) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 49,3 - -4,46 (Día 2) - -5,3 -3,33 (Día 3) 4,5 - -2,07 (Día 1) 7,2 - -0,59 (Día 1) - -1,7 -2,11 (Día 1) - -14,1 -0,94 (Día 3)
LU-01-0030 (NSCLC primario) IR enfocado	2 Gy radiación qdx3 PO 10 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR qdx3 (0,25 h) PO 25 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR qdx3 (0,25 h) PO 50 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR qdx3 (0,25 h) PO 50 mg/kg bid (0, 4 h) qdx2, 2 Gy IR qdx3 (0,25 h)	<u>%T/C (Día 24) %T/Ti (Día 24) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 26,7 - -0,40 (Día 2) - -29,8 -1,46 (Día 4) - -75,2 -2,03 (Día 4) - -87,6 -1,19 (Día 4) - -79,9 -1,59 (Día 4)

Modelo de tumor, agente que daña el ADN	Grupos de estudio	Resultados
OE-19 (línea celular GEJ) IR de todo el cuerpo	2 Gy Radiación qd7 x 2 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h) qd7x 2 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h) qd7x2, 2 Gy IR qd7x2 (0,25 h)	<u>%T/C (Día 18) %T/Ti (Día 18) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 86,0 - -1,90 (Día 1) 79,0 - -1,70 (Día 8) 24,0 - -3,50 (Día 1)
ST-02-0004 (Tumor principal GEJ – estudio puente)* IR enfocado	2 Gy radiación qdx3 PO 100 mg/kg qdx3 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR (0,25 h)	<u>%T/C (Día 34) %T/Ti (Día 34) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 59,6 - -8,06 (Día 48) 95,6 - -6,31 (Día 14) - -2,8 -10,0 (Día 10)

Tabla 15: Resumen de estudios de eficacia in vivo con compuesto (2)

Modelo de tumor, agente que daña el ADN	Grupos de estudio	Resultados
OD26749 (Estudio puente--primario NSCLC)	2 Gy radiación qdx3 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h), 2 Gy (0,25 h) qdx3 PO 50 mg/kg bid (0, 4 h), 2 Gy (0,25 h) qdx3	<u>%T/C (Día 22) %T/Ti (Día 22) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 106 - -0,90 (Día 1) 7,8 - -2,70 (Día 1) 27,2 - -2,10 (Día 1)
LU-01-0030 (NSCLC primario)	2 Gy radiación qdx3 PO 50 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3 PO 50 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR (0,25 h) qdx3 PO 25 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR (0,25 h) qdx3 PO 50 mg/kg qdx3, 2 Gy IR (0,25 h) qdx3 PO 25 mg/kg qdx3, 2 Gy IR (0,25 h) qdx3	<u>%T/C (Día 34) %T/Ti (Día 34) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 16,9 - -4,93 (Día 3) 98,3 - -1,11 (Día 9) - -96,3 -6,93 (Día 3) - -67,1 -6,59 (Día 3) - -96,9 -4,66 (Día 3) - -1,6 -4,62 (Día 1)
OE-19 (Línea celular GEJ--estudio puente)	2 Gy Radiación q7dx2 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h) q7dx2, 2 Gy IR q7dx2 (0,25 h)	<u>%T/C (Día 21) %T/Ti (Día 21) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 60,0 - -0,80 (Día 1) 8,0 - -6,50 (Día 7)

Modelo de tumor, agente que daña el ADN	Grupos de estudio	Resultados
ST-02-0004 (Tumor GEJ principal)	2 Gy radiación qdx3 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3 PO 100 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR qdx3 (0,25 h) PO 25 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3, 2 Gy IR qdx3 (0,25 h)	<u>%T/C (Día 34) %T/Ti (Día 34) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 56,9 - -8,06 (Día 48) 67,6 - -7,61 (Día 34) 9,2 - -9,15 (Día 14) 17,4 - -6,73 (Día 48)
ST-02-0004 (Tumor GEJ principal - con SOC)	5 mg/kg paclitaxel q7dx3 (0h), 25 mg/kg carboplatino q7dx3 (0h) 5 mg/kg paclitaxel q7dx3 (-0,25h), 25 mg/kg carboplatino q7dx3 (-0,25h), PO 50 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3 5 mg/kg paclitaxel q7dx3, 25 mg/kg (-0,25h), carboplatino q7dx3 (-0,25h), 2 Gy IR qdx3 (0 h) 5 mg/kg paclitaxel q7dx3 (-0,25h), 25 mg/kg carboplatino q7dx3 (-0,25h), 2 Gy IR qdx3 (0,25 h), PO 50 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3 5 mg/kg paclitaxel q7dx3 (-0,25h), 25 mg/kg carboplatino q7dx3 (-0,25h), 2 Gy IR qdx3 (0,25 h), PO 25 mg/kg bid (0, 4 h) qdx3	<u>%T/C (Día 45) %T/Ti (Día 45) Pérdida máxima de peso corporal (%)</u> 98,0 - -8,93 (Día 45) 95,4 - -10,1 (Día 45) 34,9 - -10,0 (Día 3) 2,5 - -9,20 (Día 10) 11,1 - -8,21 (Día 3)

Ejemplo 11. La combinación del compuesto (1) o el compuesto (2) con radiación en líneas de cáncer celular o medicamentos del estándar de cuidado.

[00234] Los ensayos y experimentos basados en células se realizaron con cada molécula individual, pero no siempre con ambas. En general, los compuestos (1) y (2) eran muy similares en dichos ensayos y experimentos. El análisis de los experimentos combinados se llevó a cabo mediante dos métodos: el modelo Aditivos Bliss y el modelo Combinación de mezclas para determinar el grado de sinergia, aditivos o antagonismo. En el método Bliss, se generó una matriz de puntuaciones de Bliss para cada línea celular y tratamiento y se calculó la suma de los valores de Bliss en el rango de concentraciones de combinación. El puntaje Bliss promedio (la suma de Bliss dividida por la cantidad de puntos de datos totales) se utilizó para categorizar la línea celular y el tratamiento de la siguiente manera: más de 10 indica una gran sinergia, más de 5 indica sinergia, entre 5 y -5 indica aditividad, menos de -5

indica antagonismo y menos de -10 indica fuerte antagonismo. Los valores mayores de Bliss promedio indican mayor confianza en la generación de informes de sinergia, y los puntajes más bajos indican una mayor confianza en la generación de informes de antagonismo. El método de combinación de mezclas, se agregaron combinantes del método en un rango de proporciones óptimas mediante el diseño de software para experimentos (DOE) (DX-8 de STAT-EASE); las células se irradiaron con 2 Gy según fue necesario. La sinergia se determinó mediante análisis estadísticos de los datos (ANOVA) para indicar (aditividad) lineal o mezclas estadísticamente importantes ($p < 0,1$) no-lineales (antagonismo o sinergia) de los combinantes.

[00235] La Tabla 16 contiene una lista de determinadas líneas celulares del cáncer y los tipos de tumores.

Tabla 16: Lista de la línea celular del cáncer

LÍNEA CELULAR	TIPO DE TUMOR
DOHH-2	Linfoma de célula B
DU-4475	Mamas
EOL-1	Leucemia
Farage	Linfoma- células B no de Hodgkins
GRANTA-519	Linfoma - células del manto
HBL-1	Linfoma de célula B
HCC2935	Pulmón-NSCLC
HCC95	Pulmón-NSCLC
HH	Linfoma de célula T
HT-115	Colorrectal
JHH-2	Hígado
KARPAS-299	Linfoma- células B no Hodgkins
KARPAS-422	Linfoma- células B no Hodgkins
KARPAS-620	Mieloma múltiple
KASUMI-1	Leucemia, AML
KE-97	Gástrico
KELLY	Neuroblastoma
KG-1	Leucemia, AML
KG-1a	Leucemia, AML
KMS-20	Mieloma múltiple
KMS-21-BM	Mieloma múltiple
KMS-34	Mieloma múltiple
LC-1F	Pulmón-NSCLC
LCLC-103H	Pulmón-NSCLC
LU-134-A	Pulmón--SCLC
LU-139	Pulmón--SCLC

LÍNEA CELULAR	TIPO DE TUMOR
MDST8	Colorrectal
ML-1	Tiroides
MOLM-13	Leucemia, CML
MV-4-11	Leucemia
NCI-H1048	Pulmón--SCLC
NCI-H1650	Pulmón-NSCLC
NCI-H1694	Pulmón--SCLC
NCI-H1944	Pulmón-NSCLC
NCI-H1993	Pulmón-NSCLC
NCI-H2126	Pulmón-NSCLC
NCI-H2141	Pulmón--SCLC
NCI-H2171	Pulmón--SCLC
NCI-H2228	Pulmón-NSCLC
NCI-H446	Pulmón--SCLC
NCI-H820	Pulmón-NSCLC
NCI-H841	Pulmón--SCLC
NCI-H929	Mieloma múltiple
NOMO-1	Leucemia, AML
OCI-Ly3	Linfoma de célula B
OCI-Ly7	Linfoma de célula B
OPM-2	Linfoma de célula B
OVK18	Linfoma de célula B
PC-3	Próstata
PC-9	Pulmón-NSCLC
RL	Linfoma de célula B
RPMI-8226	Linfoma de célula B
SU-DHL-10-epst	Linfoma de célula B
TE-1	Esófago
TE-14	Esófago
THP-1	Leucemia, AML
U-2932	Linfoma de célula B
WM-266-4	Piel
WSU-NHL	Linfoma de célula B
ZR-75-1	Mamas

A. Combinaciones dobles

[00236] El compuesto (2) se sometió a prueba ante respecto de un panel de 60 líneas celulares del cáncer (consulte la Tabla 16) solo y en combinación con un panel SOC de agentes citotóxicos y no citotóxicos. Las 60 líneas celulares del cáncer representan líneas derivadas del cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, leucemia mieloide aguda (AML) y otros tipos de cáncer. Las células se quitaron del almacenamiento en nitrógeno líquido, se descongelaron y se expandieron a los medios de crecimiento adecuados.

Una vez expandidas, se cultivaron las células en 384 placas tratadas con cultivo de tejidos en cavidad a 500 células por cavidad. Después de 24 horas, las células se sometieron a tratamiento durante 0 o 144 horas con el compuesto (2) en combinación con genotoxina: bleomicina (radiomimética), doxorubicina (inhibidor II de topoisomerasa), etopósido (inhibidor II de topoisomerasa), carboplatino (agente reticulante del ADN), BMN-673 (inhibidor de PARP) y tarceva (inhibidor de EGFR)). Al final de 0 o 144 horas, se analizó el estado celular mediante ATPlite (Perkin Elmer) para evaluar la respuesta biológica de las células a las combinaciones de medicamentos.

[00237] El compuesto (2) demostró una fuerte sinergia con varios agentes sometidos a prueba: etopósido (inhibidor de topoisomerasa), doxorubicina (intercalador de ADN) y bleomicina (radiomimética) (Figura 23). Se observó sinergia en combinación con BMN-673 (inhibidor de PARP y el inhibidor de reparación - ADN carboplatino). Se observó aditividad con erlotinib (Inhibidor de EGFR) (Figura 23). Al realizar el análisis por tipo de línea celular del cáncer, el compuesto (2) y BMN-673 demostraron la mayor actividad contra AML. Si bien el compuesto (2) y el etopósido fueron altamente activos contra la mayoría de las líneas, fue particularmente activo contra las líneas de cáncer de pulmón de células no pequeñas como compuesto (2) y doxorubicina (consulte a continuación). Los datos de sinergia de Bliss del compuesto (2) en diversos tipos de tumores (leucemia mieloide aguda, (AML), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), mieloma de célula plasmática (PCM), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC)) se muestran en las Figuras 24-30: combinación del compuesto (2) con BMN-673 en la Figura 24; combinación del Compuesto (2) con etopósido en la Figura 25; combinación del compuesto (2) con bleomicina en la Figura 26; combinación del compuesto (2) con erlotinib en la Figura 27; combinación del compuesto (2) con doxorubicina en la Figura 28; combinación del compuesto (2) con bleomicina en la Figura 29; combinación del compuesto (2) con carboplatino en la Figura 30.

[00238] Las combinaciones del compuesto (2) y doxorubicina o epirubicina (intercalador de ADN) se sometieron a prueba contra las líneas celulares de cáncer de mama (Tablas 17 y 18), con una comparación entre el tipo salvaje y las líneas mutantes como centro del estudio. Independiente de la densidad de las placas, la sensibilidad a doxorubicina o el estado de BRCA, la combinación de doxorubicina y el compuesto (2) tuvo una gran sinergia en las cinco líneas celulares y en las concentraciones sometidas a prueba del compuesto (2) (análisis Bliss). El cambio de > 3 veces en IC50 y la combinación de doxorubicina y el compuesto (2) en comparación con doxorubicina sola también indica un elevado grado de sinergia. Un

experimento similar mediante doxorubicina o epirubicina en combinación con el compuesto (2) en la línea del cáncer de mama DU4475 demostró una fuerte sinergia (análisis de Bliss) (Tabla 18).

[00239] La combinación del compuesto (2) y doxorubicina o epirubicina fue fuertemente sinérgico en todas las líneas celulares del cáncer de mama triple-negativo evaluadas, independientes del estado BRCA o la densidad de las placas.

Tabla 17: Síntesis de las combinaciones con el compuesto (2) y doxorubicina en líneas celulares triple negativas de cáncer de mama

Línea celular	Densidad de las placas	Estado BRCA	Puntaje Bliss promedio	Doxorubicina IC50 (μM)	Cambio máximo IC50 (veces)
HCC-1395	5000	Mutante	11,1	0,5	4,6
HCC-1599	Desconocido	Mutante	14,3	0,2	4,3
HCC-1937	5000	Mutante	16,6	0,2	3,7
HCC-1937	20000	Mutante	15,6	0,6	3,9
MDA-MB-436	5000	Mutante	14,5	0,7	9,1
MDA-MB-436	20000	Mutante	14,4	0,3	4,7
MDA-MB-468	5000	Tipo salvaje	23,1	0,02	19
MDA-MB-468	20000	Tipo salvaje	24,7	0,04	13

Tabla 18: Resumen de combinaciones con compuestos (2) y Doxorubicina o Epirubicina en células DU4475

Medicamento	Puntaje Bliss promedio
Doxorubicina	31,9
Epirubicina	33,3

B. Combinaciones dobles y triples con y sin radiación (2 Gy)

[00240] Se sometieron a prueba los siguientes agentes SOC en combinaciones dobles con el compuesto (1): etopósido (un inhibidor de topoisomerasa que induce los DSB), cisplatina (reticulador de ADN), carboplatino (reticulador de ADN), fluorouracilo (5-FU, antimetabolito inhibidor de timidilato sintasa), paclitaxel (inhibidor micótico que se une a la tubulina), cetuximab (anticuerpo monoclonal de EGFR) y radiación. Además de la combinación de la radiación y el compuesto (1), la interacción más fuerte de los estudios de doble combinación fue etopósido y el compuesto (1) en las células A549 (Tabla 19) y el compuesto (1) y etopósido en ESO26 (Tabla 20). Estos resultados se confirmaron mediante el modelo de aditividad de Bliss (Tabla 21). Otras combinaciones demostraron aditividad con ejemplos extraños de antagonismo. Si bien no hay consenso total en las diversas líneas

sometidas a prueba (tal como se detalla en las demás secciones), la mayoría concuerda y las conclusiones son comunes entre todos. El mismo experimento realizado mediante células OE19 mostró un patrón de interacción más complejo en ausencia de radiación. Se observó un efecto significativamente mejorado cuando se agregó radiación a las combinaciones y se reforzó la fuerte relación entre el daño ocasionado por el ADN (DSB y SSB) y la inhibición de DNA-PK. Las líneas celulares del cáncer en la Tabla 19 indican: ESO26 – cáncer de unión gastroesofágica, OE19 – cáncer de unión gastroesofágica, DMS-53 – SCLC, A549 – cáncer de pulmón, colo205 – cáncer de colon, H460 – cáncer de pulmón, H2009 – cáncer de pulmón, FaDu - cáncer de faringe, Miapaca2 – cáncer pancreático, HFL1 – fibroblasto de pulmón fetal humano.

[00241] La combinación del compuesto (2) y doxorubicina o epirubicina fue fuertemente sinérgico en todas las líneas celulares del cáncer de mama triple-negativo evaluadas, independientes del estado BRCA o la densidad de las placas.

[00242] En los experimentos de combinación triple de SOC, se demostró sinergia con la combinación de etopósido, cisplatino y el compuesto (1) en las líneas celulares DMS-53 y A549. El principal impulsor de esta sinergia fue la combinación de etopósido con el compuesto (1). Paclitaxel, cisplatino y el compuesto (1) fueron aditivos de la línea celular A549, mientras que el cisplatino, 5-FU y el compuesto (1) aportaron sinergia a la línea celular Colo205. Se observó una reducción altamente significativa en la viabilidad celular con el agregado de radiación a estas combinaciones, principalmente impulsados por el aporte del compuesto (1). El compuesto (2) demostró los mismos resultados de la combinación de la viabilidad celular con los combinantes SOC (mediante un conjunto más pequeño de líneas celulares del cáncer) en comparación con el compuesto (1).

Tabla 19: Efecto del compuesto (1) en combinación con agentes genotóxicos sobre la viabilidad de líneas celulares del cáncer

Línea celular	Combinación con el compuesto (1)						Sinergia o antagonismo	
	Cisplatino	Etopósido	Carboplatino	Paclitaxel	5-FU	Cetuximab	Sin radiación	Más radiación (2 Gy)
A549	✓						Aditividad	ND
		✓					Fuerte sinergia	ND
				✓			Antagonismo	ND
							Sinergia	Más
						✓	Aditividad	Aditividad, más
	✓	✓					Fuerte sinergia	Fuerte sinergia, más
	✓			✓			Aditividad	Sinergia, más
H460							Sinergia	Más
H2009							Aditividad	Más
Colo205	✓				✓		Sinergia	Sinergia, más
DMS-53	✓	✓					Fuerte sinergia	N/A
OE19	✓			✓			Mezcla	Sinergia, más
			✓				Antagonismo	Sinergia*, más
					✓		Aditividad	Sinergia*, más
FaDu						✓	Aditividad	Aditividad, más
							Sinergia	Más
HFL1	✓						Aditivo	ND
		✓					Sinergia	ND
	✓				✓		Aditividad	Aditividad, más
				✓			Aditividad	ND
							Aditividad	Sin efecto

ND = No determinado, N/A = No aplica: el etopósido es un radiomimético, Más = efecto potenciado de la radiación. * Reducción de la viabilidad impulsada predominantemente por el compuesto (1) más radiación.

Tabla 20: Efecto del compuesto (2) en combinación con agentes genotóxicos sobre la viabilidad de líneas celulares del cáncer ESO26 (GEJ) (análisis de muestras)

1. Combinaciones con el compuesto 2	2. Sin radiación	3. Más radiación
Cisplatino, 5-FU	Sinergia, Complemento 2 con 5-FU	Reducción importante en la supervivencia de las células impulsada por el Compuesto 2 y radiación
Carboplatino, Paclitaxel	Aditivo general	Reducción importante en la supervivencia de las células impulsada por el Compuesto 2 y radiación
Etopósido	Sinergia importante	No aplicable

Basado en IC₅₀ de 20 µM para el compuesto 2, 50 µM para carboplatino, 1,5 µM para cisplatino, 3 nM para paclitaxel, 0,6 µM para etopósido y 20 µM para 5-FU. No aplica: el etopósido es un radiomimético.

Tabla 21: Efecto del compuesto (2) en combinación con etopósido sobre la viabilidad de líneas celulares del cáncer (análisis de Bliss)

Línea celular	Puntaje Bliss promedio
A549	27,3 (n=1)
ESO26	43,2 ± 6,5 (n=3)
HFL1	8,7 ± 5,6 (n=3)

C. Efecto de la combinación del compuesto (1) o (2) y SOC en ensayos de cromosensibilidad del tumor primario (TCA)

[00243] Los tumores humanos primarios probados in vitro podrían proporcionar un mejor indicador de eficacia de la inhibición de PK de ADN que inmortalizó las líneas celulares del cáncer debido a su mayor heterogeneidad y una proximidad más cercana al tumor del paciente desde donde derivaron. El panel de tumores humanos primarios (NSCLC, pancreático, esofágico, gástrico, etc.) se trató con un compuesto (1) para determinar la eficacia de la inhibición DNA-PK en combinación con la radiación, la bleomicina (agente radiomimética que comprende DSB), doxorubicina (intercalador de ADN), cisplatino, carboplatino, etopósido, paclitaxel o 5-FU.

[00244] El compuesto (1) (10x y 30x IC50) se administró en combinación con un rango de dosis de bleomicina o radiación. Las células disociadas de tumores de pasaje de ratón se colocaron en cultivo durante 6 días después de la exposición de combinación y luego se evaluó para determinar la viabilidad mediante el ensayo celular de Titer-Glo. El modelo estadístico de aditividad de Bliss se utilizó para determinar el grado de sinergia, aditividad o antagonismo de cada tratamiento de combinación.

[00245] La combinación del compuesto (1) y bleomicina o radiación fueron aditivos o sinérgicos en todos los tumores sometidos a prueba (29/29) (consulte la Figura 31). Además, se observó una fuerte sinergia en casi un tercio de tumores tratados con bleomicina (9/29) y radiación (3/8) en combinación con el compuesto (1). De manera similar, se sometió a prueba el compuesto (2) en combinación con un rango de dosis de bleomicina en un subconjunto más pequeño de tumores (gástrico, pancreático). La combinación del compuesto (2) y bleomicina fueron aditivos o sinérgicos en todos los tumores sometidos a prueba (20/20) y fuertemente sinérgicos en un subconjunto de aquellos (3/20) (consulte la Figura 31). Estos datos sugieren que un inhibidor de DNA-PK en combinación con tratamiento de radiación podría ser más ampliamente efectivo que solo el estándar de cuidado.

[00246] Se trató además un panel de tumores primarios con el compuesto (1) en combinación con una variedad de agentes quimioterapéuticos (gemcitabina, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, 5-FU, etopósido) comúnmente utilizado en el tratamiento de los

tipos de tumores sometidos a prueba. Se observó aditividad en la mayoría de los tumores tratados con el compuesto (1) y gemcitabina, (2/4) paclitaxel (1/5), 5-FU (5/5), o doxorubicina (1/1). Sin embargo, se observó antagonismo en algunos tumores con gemcitabina (2/4) y paclitaxel (1/5). Se observó sinergia o aditividad en casi todos los tumores con carboplatino (5/5) y cisplatino (9/10), pero solo un tumor demostró antagonismo con cisplatino. La combinación del compuesto (1) y etopósido mostró una fuerte sinergia en todos los tumores sometidos a prueba (4/4). Estos resultados de TCA coinciden con los datos de combinación generados mediante líneas celulares del cáncer. En general, los datos sugieren que el inhibidor selectivo de DNA-PK podría proporcionar un mayor beneficio a los pacientes con cáncer que reciben tratamiento de estándar de cuidado en diversas aplicaciones clínicas.

Ejemplo 14. Efecto del compuesto (1) sobre la supervivencia clonogénica de las líneas celulares de cáncer.

[00247] El ensayo de supervivencia celular clonogénica mide la capacidad de una célula de proliferar de manera indefinida y, por lo tanto, mantiene su capacidad de renovación automática para formar una colonia (es decir, clon). Este ensayo ha sido un pilar de la oncología de radiación durante décadas y se utilizó para determinar el efecto del compuesto (1) sobre la clonogenicidad de un panel de líneas celulares en varios tipos de tumores después de la radiación. Se demostró que el compuesto (1) en combinación con la radiación fue muy eficaz para reducir la clonogenicidad de líneas celulares del cáncer sometidas a prueba con los factores de mejora de dosis (DEF, la diferencia de la cantidad de colonias en una fracción de 0,1) comprendida entre 2,5 y >5. Las células Miapaca2 mostraron su nivel más bajo de DEF (2,5), mientras que en el caso de las células FaDu, la combinación del compuesto (1) y la radiación eliminaron por completo la formación de colonias con apenas 0,5 G y mostraron un DEF de >8. Un DEF mayor a 1,5 en general se considera clínicamente significativo; por lo tanto, por estos estándares, el compuesto (1) sería caracterizado como un fuerte agente de mejora. Estos datos coinciden con los datos anteriores de viabilidad celular al sugerir que se puede esperar una mayor población de encuestados en pacientes con cáncer tratados con el compuesto (1) en combinación con la radiación.

[00248] Aunque la invención anterior se ha descrito detalladamente mediante ilustración y ejemplos para fines de claridad de conocimiento, será aparente para aquellos de capacidades ordinarias en la técnica debido a los datos de esta invención que indican que se podrán

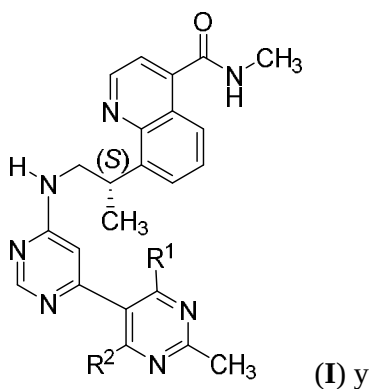
realizar determinados cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu o el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

[00249] Todas las referencias proporcionadas en el presente se incorporan por referencia. Tal como se usan en este documento, todas las abreviaturas, los símbolos y las convenciones son consistentes con los empleados en la literatura científica contemporánea. Ver, p. ej., Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un cocrystal que comprende un compuesto de la fórmula

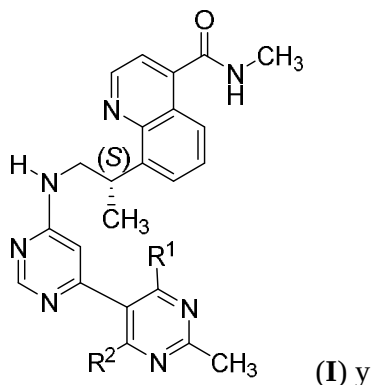


un formador de cocristales seleccionado a partir de ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico, en donde cada R¹ y R² es hidrógeno o deuterio.

2. El cocrystal de la reivindicación 1, en donde el formador de cocristales es ácido adípico y la relación molar respecto al ácido adípico con el compuesto de la fórmula **I** es aproximadamente 1 a 2.
3. El cocrystal de la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula **I** es (S)-N-4-metil-2-(8-((1'-metil-[2'-bipirimidin]-4,5-il)amino)propan-6-il)quinolina-2-carboxamida.
4. El cocrystal de la reivindicación 2, en donde el compuesto de la fórmula **I** es (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidin]-4,5-il)amino)propan-6-il)quinolina-2-carboxamida.
5. El cocrystal de la reivindicación 3 o 4 tiene picos de difracción de rayos X de polvo aproximadamente a 6,46, 7,91, 11,92, 12,26, 12,99, 14,19, 18,68 y 19,07-Theta.
6. El cocrystal de la reivindicación 3 o 4, con un pico DSC en el termograma DSC está entre aproximadamente 195 °C y 245 °C.
5. El cocrystal de la reivindicación 3 o 4, en donde el cocrystal está en la Forma A polimórfica.

6. El cocrystal de la reivindicación 5, en donde la Forma A polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} de aproximadamente 117,1; 96,8; 95,7; 27,6 y 14,8 ppm.
7. El cocrystal de la reivindicación 6, en donde la Forma A polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} de aproximadamente 161,6; 154,5; 117,1; 96,8; 95,7; 51,5; 50,2; 27,6; 25,6; 18,5 y 14,8 ppm.
8. El cocrystal de la reivindicación 7, en donde la Forma A polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} de aproximadamente 179,4; 168,4; 161,6; 158,3; 154,5; 147,8; 145,7; 143,2; 141,8; 124,6; 117,1; 96,8; 95,7; 51,5; 50,2; 31,2; 30,1; 27,6; 25,6; 18,5 y 14,8 ppm.
9. El cocrystal de la reivindicación 3 o 4, en donde el cocrystal está en la Forma B polimórfica.
10. El cocrystal de la reivindicación 9, en donde la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} a aproximadamente 117,9; 97,3; 94,0; 26,7 y 15,7 ppm.
11. El cocrystal de la reivindicación 10, en donde la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} de aproximadamente 161,7; 153,8; 117,9; 97,3; 94,0; 50,7; 25,3; 26,7; 18,8 y 15,7 ppm.
12. El cocrystal de la reivindicación 11, en donde la Forma B polimórfica está caracterizada por picos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido C^{13} a aproximadamente 179,1; 168,3; 158,1; 147,2; 142,4; 125,8; 124,5; 117,9; 97,3; 94,0; 32,3; 30,1; 26,7 y 15,7 ppm.
13. El cocrystal de la reivindicación 3 o 4, en donde el cocrystal está en la Forma A y Forma B polimórfica.

14. Una composición farmacéutica que comprende un cocrystal, en donde el cocrystal comprende un compuesto de la fórmula



un formador de cocristales seleccionado a partir de ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico, en donde cada R¹ y R² es hidrógeno o deuterio.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 en donde el compuesto de la fórmula I es (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida, donde este y el ácido adípico de cocrystal se encuentran juntos en la forma cristalina.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 en donde el compuesto de la fórmula I es (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida, donde este y el ácido adípico de cocrystal se encuentran juntos en la forma cristalina.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en donde la relación molar del compuesto de la fórmula I con el ácido adípico es aproximadamente 2 a 1.

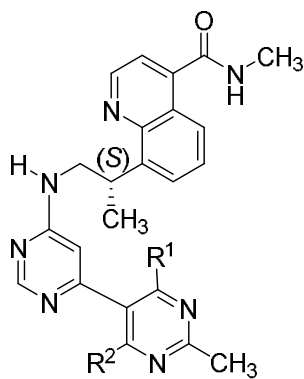
18. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 14 a 17 comprenden además un diluyente, solvente, excipiente, vehículo o agente solubilizante.

19. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 14-18, que comprenden además el ácido adípico adicional.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en donde la relación de peso general del compuesto de la fórmula **I** respecto al ácido adípico se encuentra en un rango comprendido entre 85 % en peso:15 % en peso a aproximadamente 60 % en peso : aproximadamente 40 % en peso.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde la relación de peso general del compuesto de la fórmula **I** respecto al ácido adípico se encuentra en un rango comprendido entre 70 % en peso :30 % en peso a aproximadamente 60 % en peso : aproximadamente 40 % en peso.
22. Método para preparar cocristales que comprende:
moler, calentar, sublimar, coderretir o poner en contacto (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidin]-6-il)amino)propan-2-il)quinolina-4-carboxamida o (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización para formar el cocrystal en la fase sólida, en donde el formador de cocristales se selecciona a partir del ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico.
23. Método para modular las propiedades químicas o físicas de interés del cocrystal que comprende:
(a) medir la propiedad física química o física de interés para (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida o (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida y el formador de cocristales,
(b) determinar la fracción molar de (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida o (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida y el formador de cocristales que derivará en la modulación deseada de la propiedad química o física de interés, y
(c) preparar el cocrystal con la fracción molar determinada en el paso (b).
24. Método para preparar un cocrystal que comprende proveer un cocrystal preexistente como semilla para preparar el cocrystal, en donde el cocrystal preexistente comprende: (i) (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida

o (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida; y (ii) ácido adípico; y el cocrystal que se formará comprende: (i) un ingrediente activo seleccionado de (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida o (S)-N-metil-8-(1-((2'-metil-4',6'-dideutero-[4,5'-bipirimidina]-6-il)amino)propano-2-il)quinolina-4-carboxamida; y (ii) un formador de cocristales seleccionado del ácido adípico.

25. Composición sólida eutéctica que comprende: (a) un cocrystal que comprende un



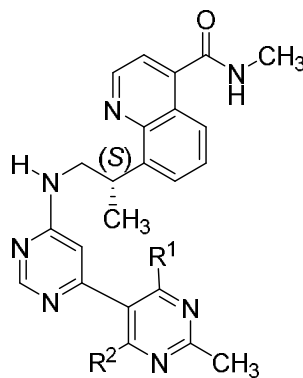
compuesto de la fórmula (I):

un formador de cocristales seleccionado a partir de ácido adípico, donde cada R¹ y R² es hidrógeno o deuterio y en donde la relación molar del compuesto de la fórmula I en relación con el ácido adípico es de aproximadamente 2 a 1; y (b) ácido adípico.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde la relación de peso general del compuesto de la fórmula I respecto al ácido adípico se encuentra en un rango comprendido entre 70 % en peso :30 % en peso a aproximadamente 60 % en peso : aproximadamente 40 % en peso.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde la relación de peso general del compuesto de la fórmula I respecto al ácido adípico se encuentra en un rango comprendido entre 65 % en peso y 35 % en peso.

28. Método para preparar cocristales que comprende:



mezclar un compuesto de la fórmula (I): con ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico a una temperatura elevada para formar el cocrystal.

29. El método de la reivindicación 28, en donde el compuesto de la fórmula (I) se mezcla con ácido adípico a una temperatura elevada en un rango de aproximadamente 110 °C y 195 °C para formar el cocrystal.

30. El método de la reivindicación 29, en donde la temperatura elevada se encuentra en un rango de aproximadamente 130 °C y aproximadamente 180 °C.

31. El método de la reivindicación 30, en donde la temperatura elevada se encuentra en un rango de aproximadamente 140 °C y aproximadamente 160 °C.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, en donde se mezcla el 10 % en peso hasta aproximadamente 85 % en peso del compuesto (I) y aproximadamente 90 % en peso a 15 % en peso del ácido adípico.

33. El método de la reivindicación 32, en donde el compuesto (I) es aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 80 % en peso y el ácido adípico es aproximadamente 70 % en peso a aproximadamente 20 % en peso.

34. El método de la reivindicación 33, en donde el compuesto (I) es aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 80 % en peso y el ácido adípico es aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 20 % en peso.

35. El método de la reivindicación 34, en donde el compuesto (I) es aproximadamente 60 % en peso a aproximadamente 70 % en peso y el ácido adípico es aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 30 % en peso.
36. El método de la reivindicación 35, en donde el compuesto (I) es aproximadamente 65 % en peso a aproximadamente 35 % en peso.
37. El método de la reivindicación 28, en donde la mezcla del compuesto (I) con el formador de cocristales a una temperatura elevada se realiza con un instrumento de extrusión mediante fundición en caliente.
38. Método para sensibilizar una célula para un agente que incluye una lesión en el ADN que comprende poner en contacto la célula con un cocrystal de las reivindicaciones 1 a 13, una composición farmacéutica de alguna de las reivindicaciones 14 a 21 o una composición sólida eutéctica de la reivindicación 25.
39. Método para potenciar un régimen terapéutico para el tratamiento de cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva del cocrystal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21 o una composición sólida eutéctica de la reivindicación 25.
40. Método para el tratamiento de cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva del cocrystal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21 o una composición sólida eutéctica de la reivindicación 25.
41. Método de la reivindicación 40, que comprende además administrar un tratamiento adicional contra el cáncer.
42. Método de la reivindicación 41, en donde el tratamiento adicional contra el cáncer se selecciona a partir de un agente contra el cáncer o un tratamiento de radiación o ambos.
43. Método de la reivindicación 42, en donde el agente contra el cáncer se selecciona a partir de un agente que daña el ADN.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
GATES, Edward R. Wolf, Greenfield & Sacks, P.C. 600 Atlantic Avenue Boston, Massachusetts 02210-2206 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 April 2016 (07.04.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference V0138.70058	
International application No. PCT/US2014/061102	International filing date (day/month/year) 17 October 2014 (17.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address WALDO, Michael 4 Patricia Drive Grafton, MA 01519 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been added as inventor only.

4. A copy of this notification has been sent to:	☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bouveret David e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
---	--

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GATES, Edward R.
Wolf, Greenfield & Sacks, P.C.
600 Atlantic Avenue
Boston, Massachusetts 02210-2206
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 April 2016 (07.04.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference V0138.70058	
International application No. PCT/US2014/061102	International filing date (day/month/year) 17 October 2014 (17.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address MUDUNURI, Praveen 7 Charlesbank Way, Apt. A Waltham, MA 02453 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been added as inventor only.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bouveret David
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 02

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GATES, Edward R.
Wolf, Greenfield & Sacks, P.C.
600 Atlantic Avenue
Boston, Massachusetts 02210-2206
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 April 2016 (07.04.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference V0138.70058	
International application No. PCT/US2014/061102	International filing date (day/month/year) 17 October 2014 (17.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant

☒ the inventor

☐ the agent

☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person

☐ the name

☐ the address

☐ the nationality

☐ the residence

Name and Address SONG, Bin 72 Grant Avenue Belmont, MA 02478 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added as inventor only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office

☒ the International Searching Authority

☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority

☒ the designated Offices concerned

☐ the elected Offices concerned

☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bouveret David
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int
Form PCT/IB/306 (January 2009)	Telephone No. +41 22 338 74 02

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
GATES, Edward R. Wolf, Greenfield & Sacks, P.C. 600 Atlantic Avenue Boston, Massachusetts 02210-2206 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 April 2016 (07.04.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference V0138.70058	
International application No. PCT/US2014/061102	International filing date (day/month/year) 17 October 2014 (17.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address VAN ALSTEN, John Gregg 3 Clearview Drive Framingham, MA 01701 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 has been added as inventor only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bouveret David e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
---	--

Facsimile No. +41 22 338 89 65

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GATES, Edward R.
Wolf, Greenfield & Sacks, P.C.
600 Atlantic Avenue
Boston, Massachusetts 02210-2206
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 April 2016 (07.04.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference V0138.70058	
International application No. PCT/US2014/061102	International filing date (day/month/year) 17 October 2014 (17.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant

☒ the inventor

☐ the agent

☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person

☐ the name

☐ the address

☐ the nationality

☐ the residence

Name and Address STROHMEIER, Mark 103 Westmoreland Avenue Arlington, Massachusetts 02474 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added as inventor only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office

☒ the International Searching Authority

☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority

☒ the designated Offices concerned

☐ the elected Offices concerned

☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bouveret David e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
Facsimile No. +41 22 338 89 65	

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GATES, Edward R.
Wolf, Greenfield & Sacks, P.C.
600 Atlantic Avenue
Boston, Massachusetts 02210-2206
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUEDate of mailing (day/month/year)
07 April 2016 (07.04.2016)Applicant's or agent's file reference
V0138.70058International application No.
PCT/US2014/061102

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
17 October 2014 (17.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

STAVROPOULOS, Kathy
90 Quincy Shore Drive, Apt. #506
Quincy, Massachusetts 02171
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added as inventor only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Bouveret David

e-mail pt02.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 02

Facsimile No. +41 22 338 89 65

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/CXNSFWR3DVTN20

ADVANCE E-MAIL CORRECTED VERSION PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GATES, Edward R.
Wolf, Greenfield & Sacks, P.C.
600 Atlantic Avenue
Boston, Massachusetts 02210-2206
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year)
11 April 2016 (11.04.2016)

Applicant's or agent's file reference
V0138.70058

International application No.
PCT/US2014/061102

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
17 October 2014 (17.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

KADIYALA, Irina Nikolaevna
40 Hagen Road
Newton, MA 02457
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added as inventor only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Bouveret David

Facsimile No. +41 22 338 89 65

e-mail pt02.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 02

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GATES, Edward R.
Wolf, Greenfield & Sacks, P.C.
600 Atlantic Avenue
Boston, Massachusetts 02210-2206
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 April 2016 (07.04.2016)	
Applicant's or agent's file reference V0138.70058	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2014/061102	International filing date (day/month/year) 17 October 2014 (17.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been added as inventor only.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bouveret David e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
---	--

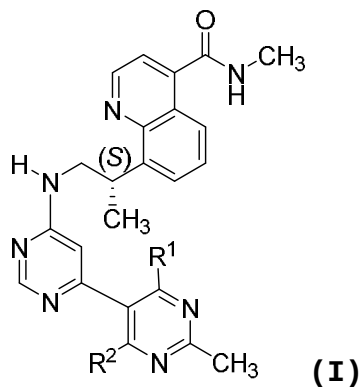
Facsimile No. +41 22 338 89 65

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/K5U77FR6XMTRU0

RESUMEN

La presente invención hace referencia a composiciones y cocristales; cada uno comprende un compuesto de la fórmula I que tiene la estructura



en donde cada R¹ y R² es H o ²H y un formador de cocristales seleccionado a partir de ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico o ácido benzoico. Además, el alcance de esta invención también abarca los métodos de preparación y uso.

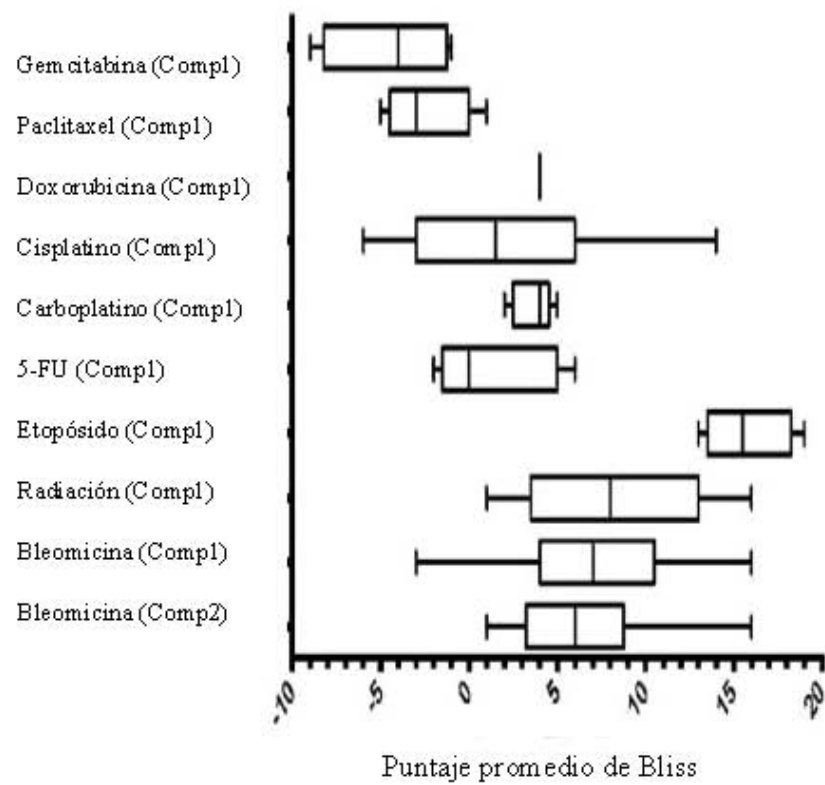
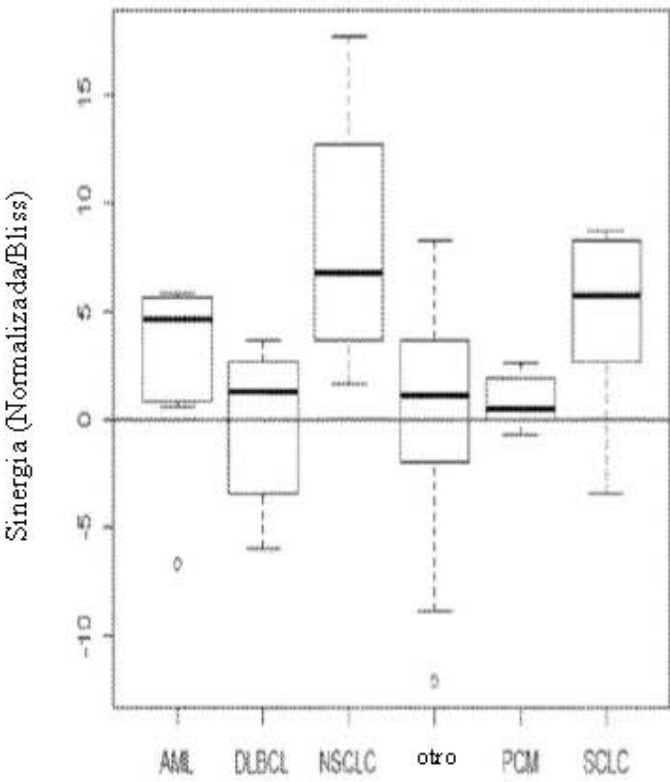
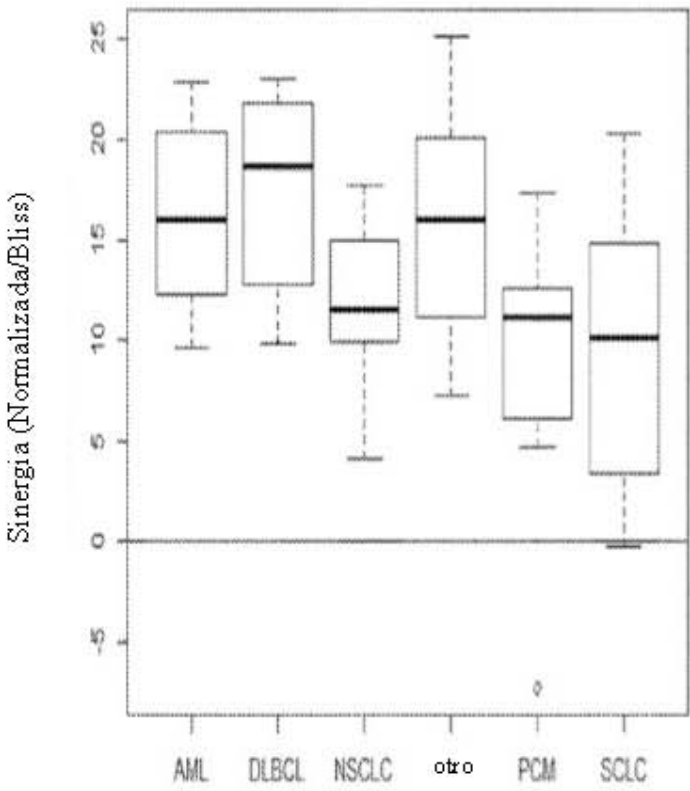


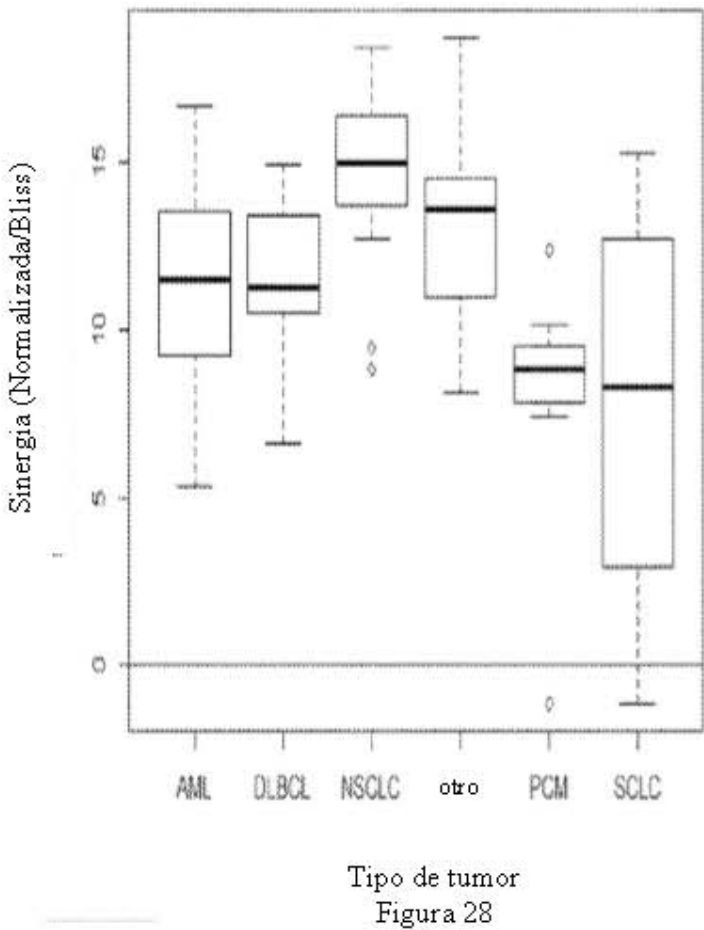
Figura 31

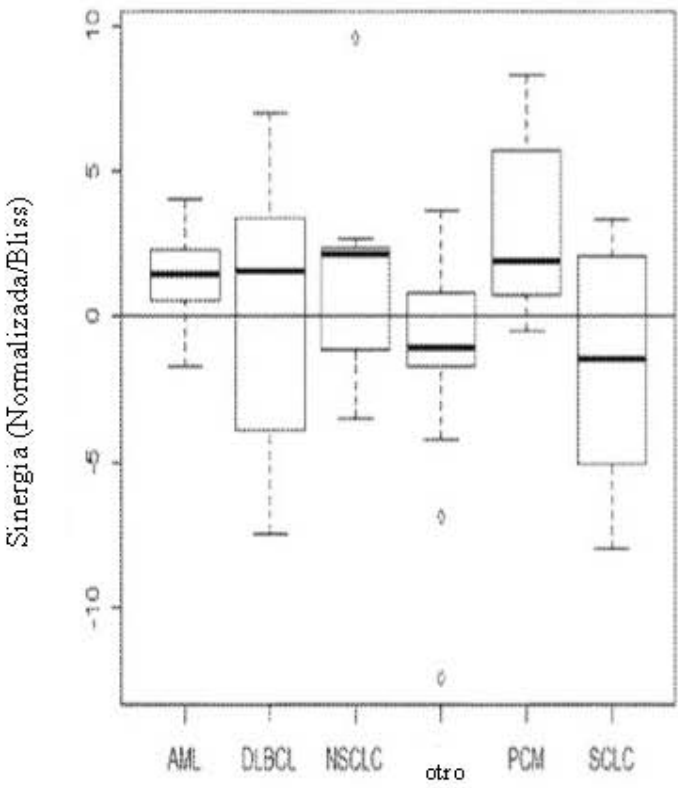


Tipo de tumor
Figura 30



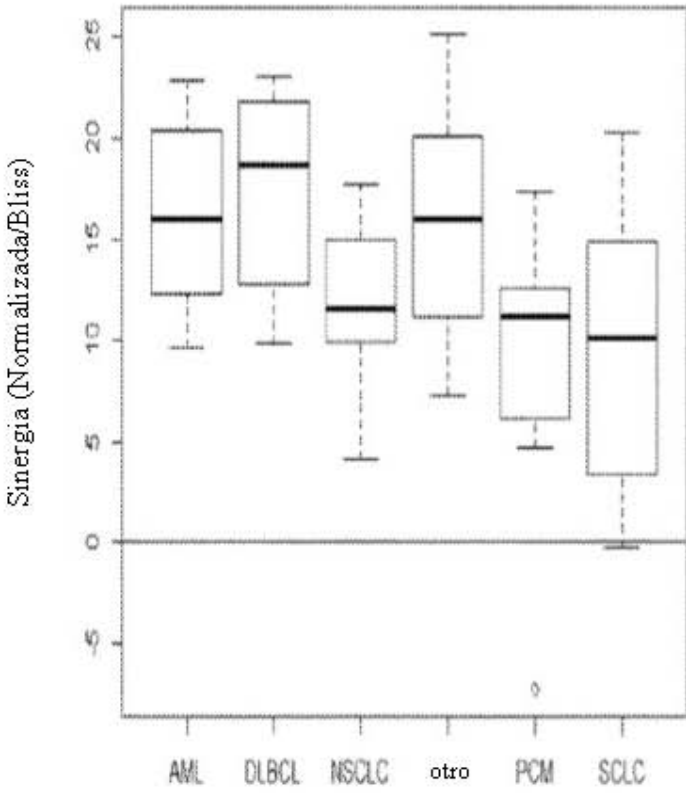
Tipo de tumor
Figura 29



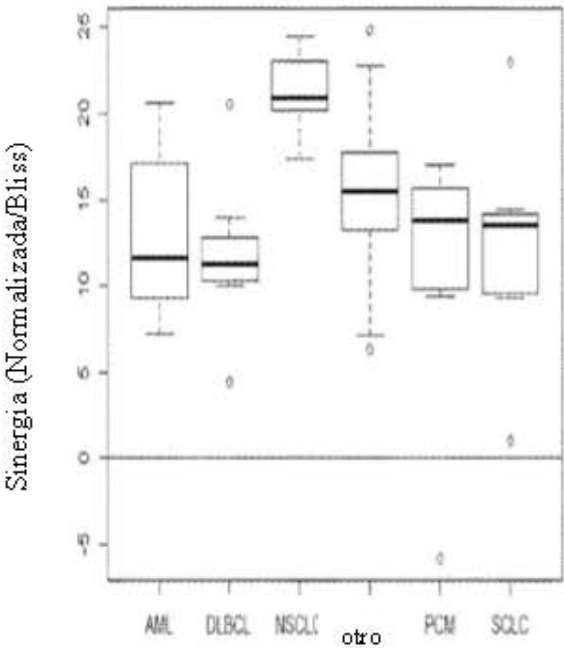


Tipo de tumor
Figura 27

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

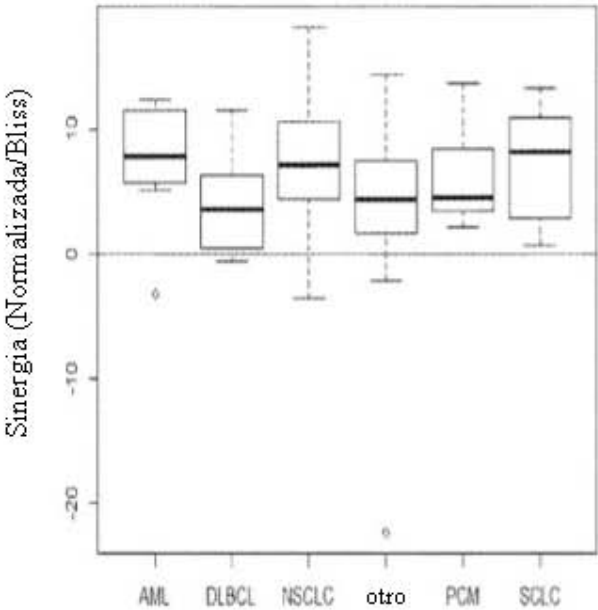


Tipo de tumor
Figura 26



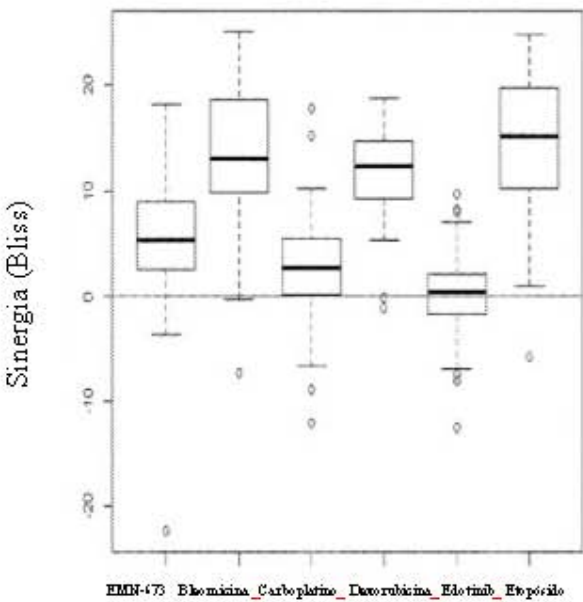
Tipo de tumor
Figura 25

48/21



Tipo de tumor
Figura 24

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)



Genotoxina
Figura 23

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

Biodisponibilidad del compuesto 2 mediante
predicción por forma API, forma libre

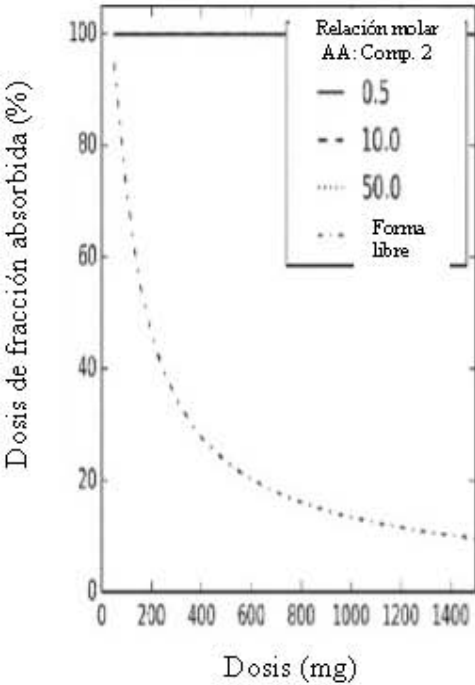


Figura 22

21/31

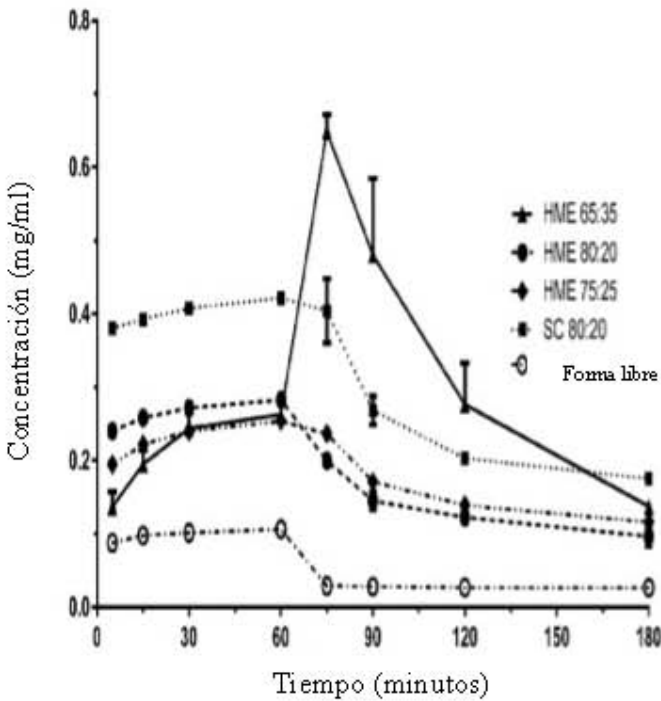


Figura 21

2031

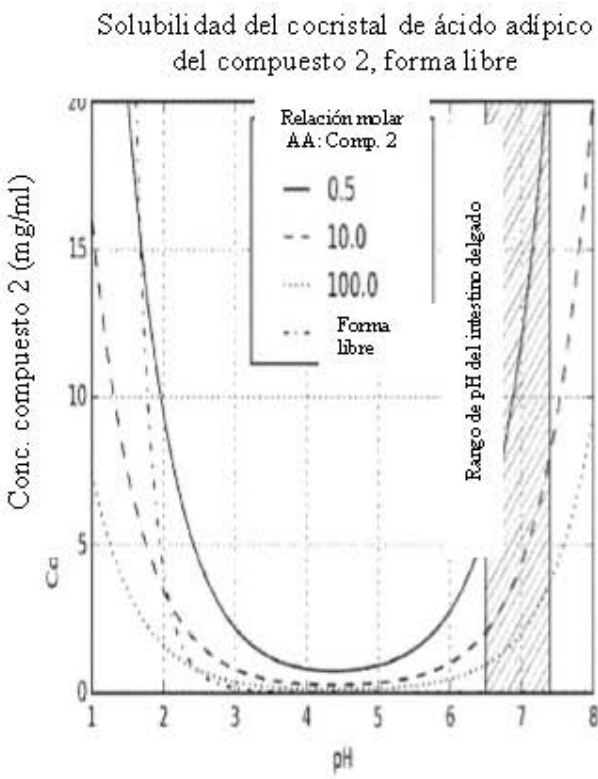


Figura 20

19/31

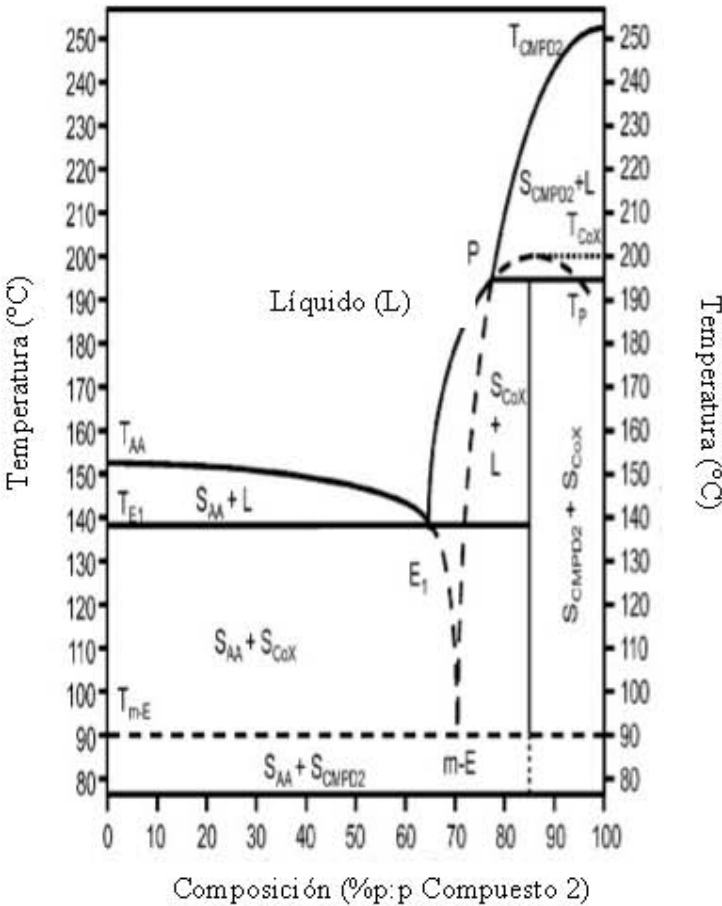


Figura 19

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

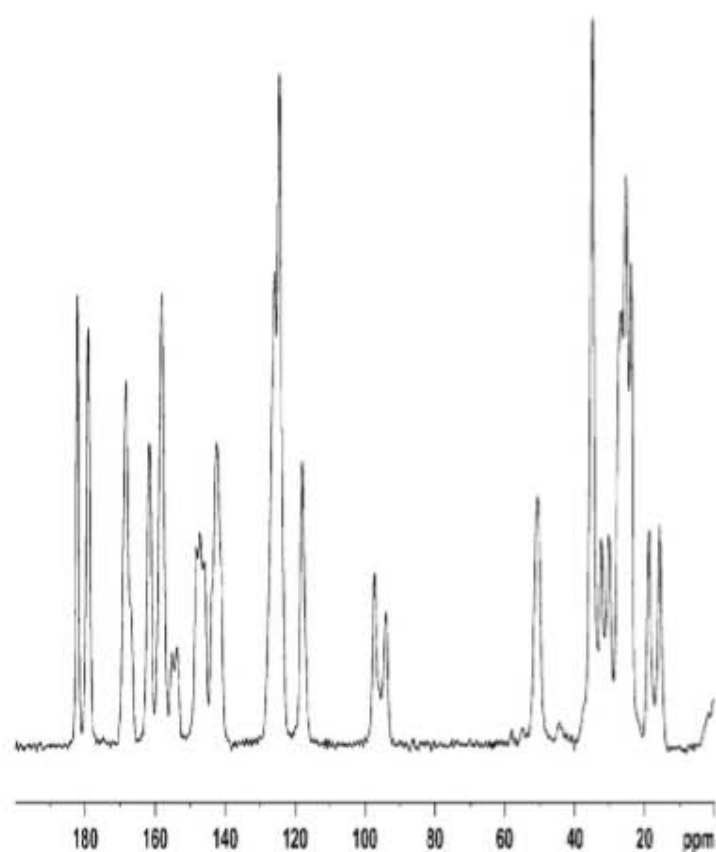


Figura 18

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

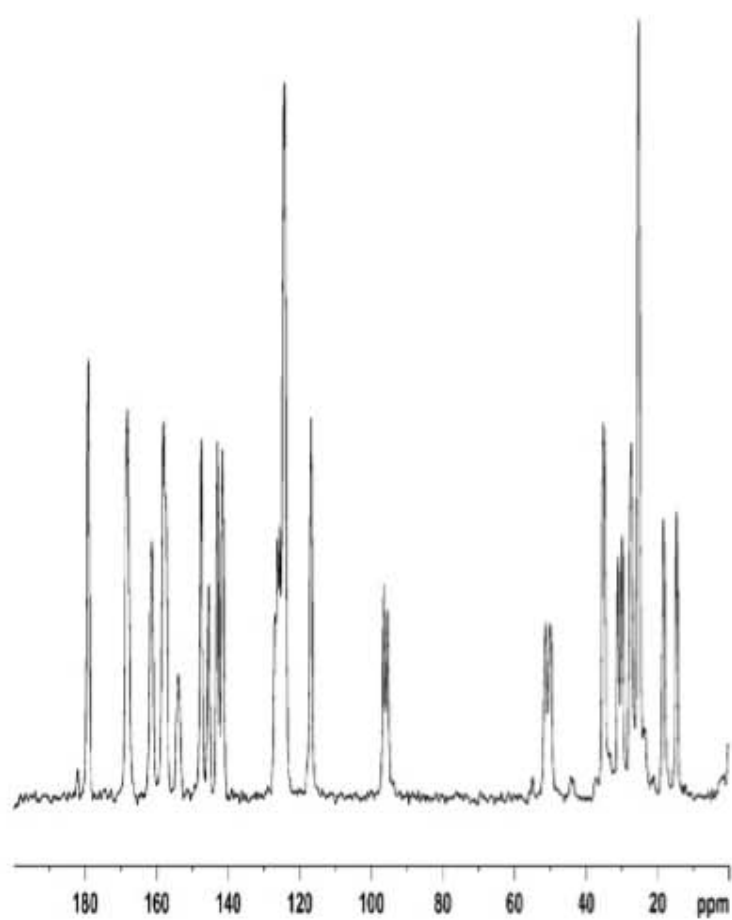


Figura 17

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

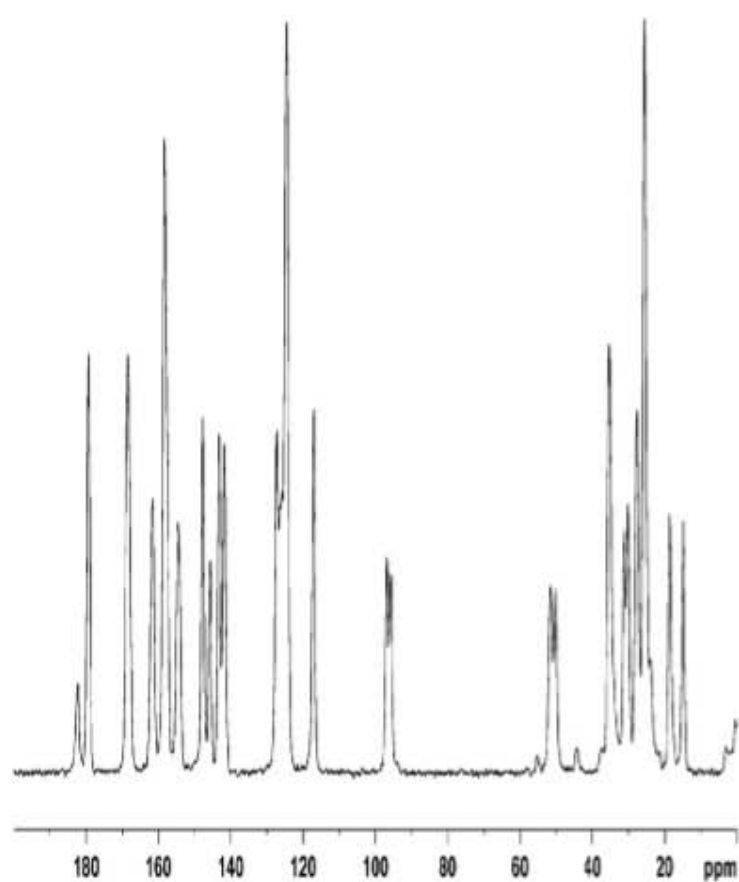


Figura 16

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

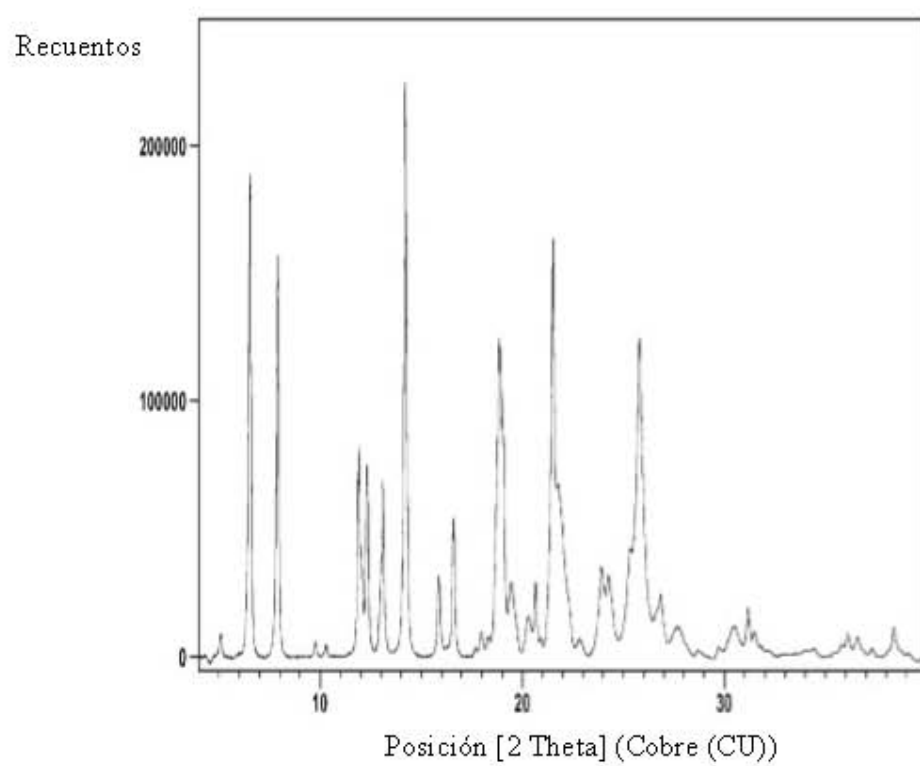


Figura 15

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

Recuentos

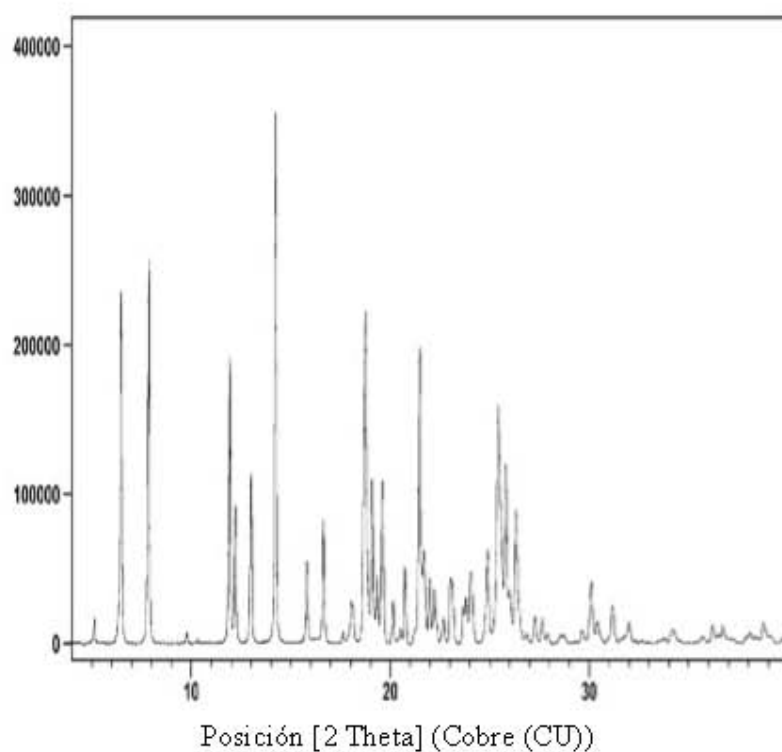


Figura 14

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

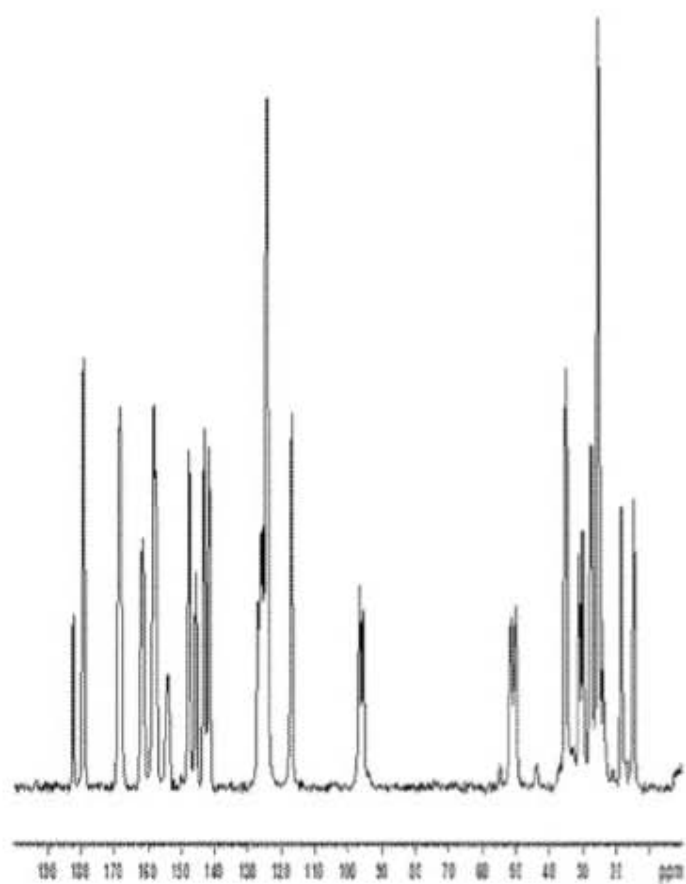


Figura 13

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

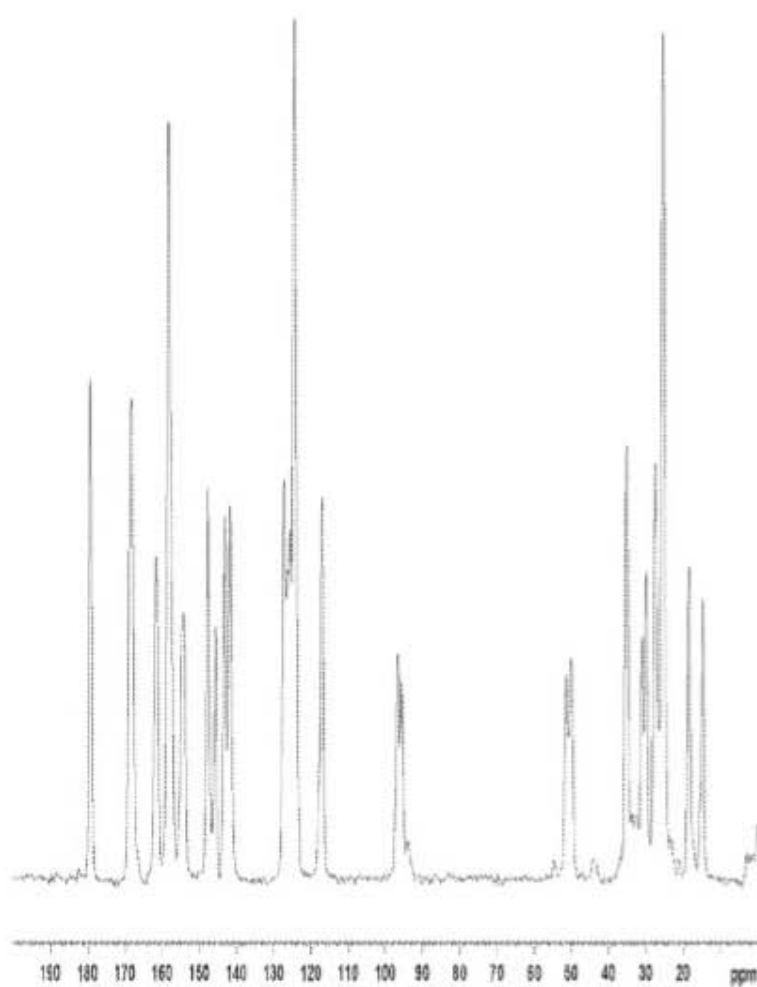
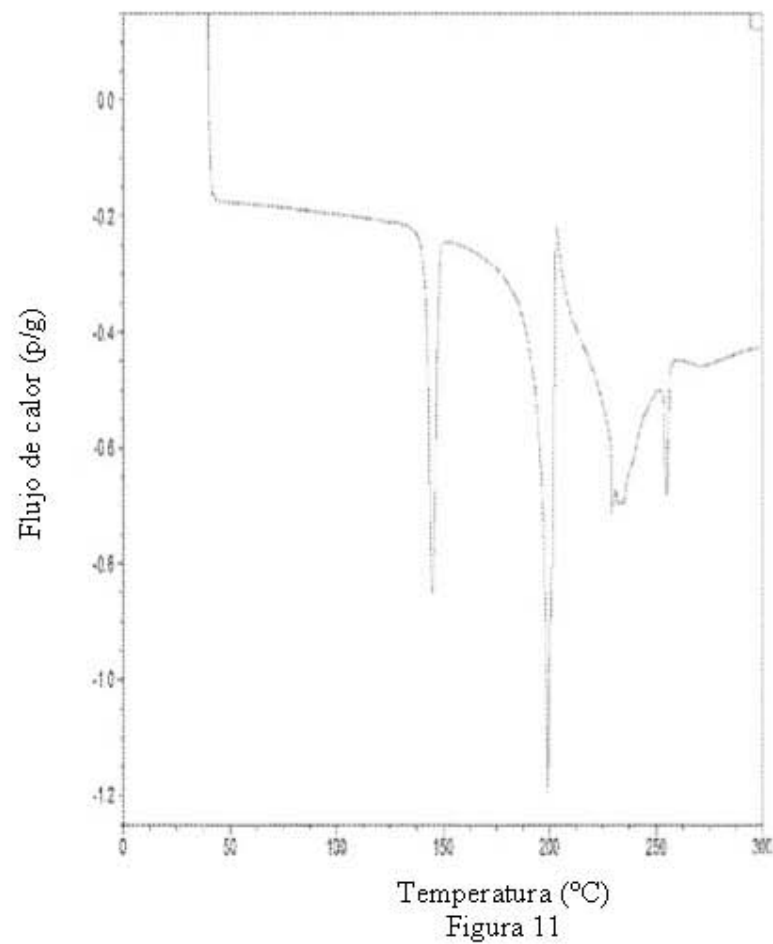
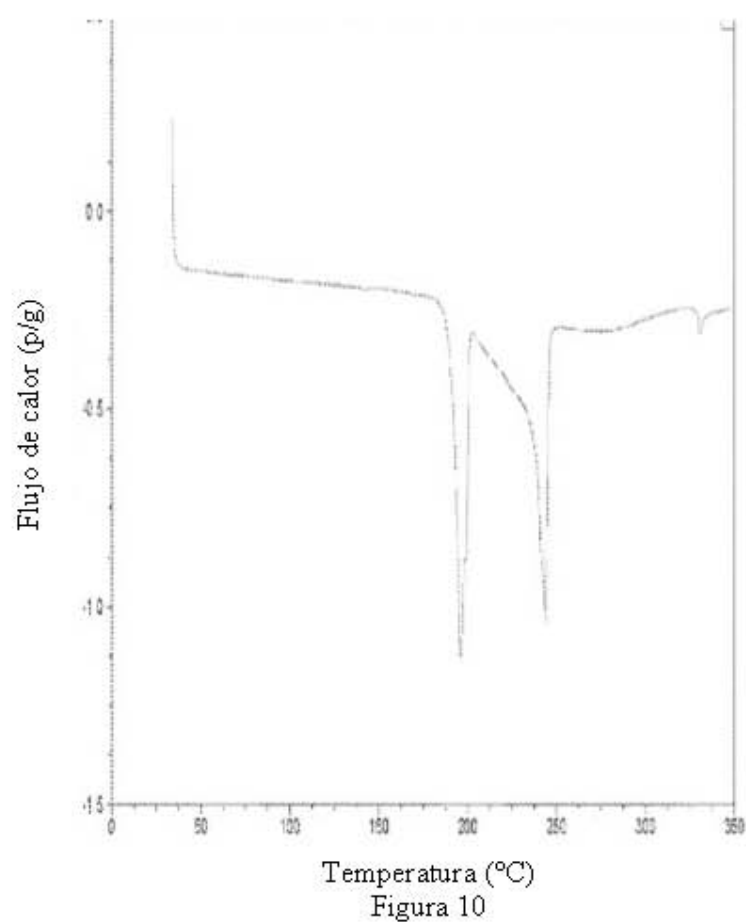


Figura 12

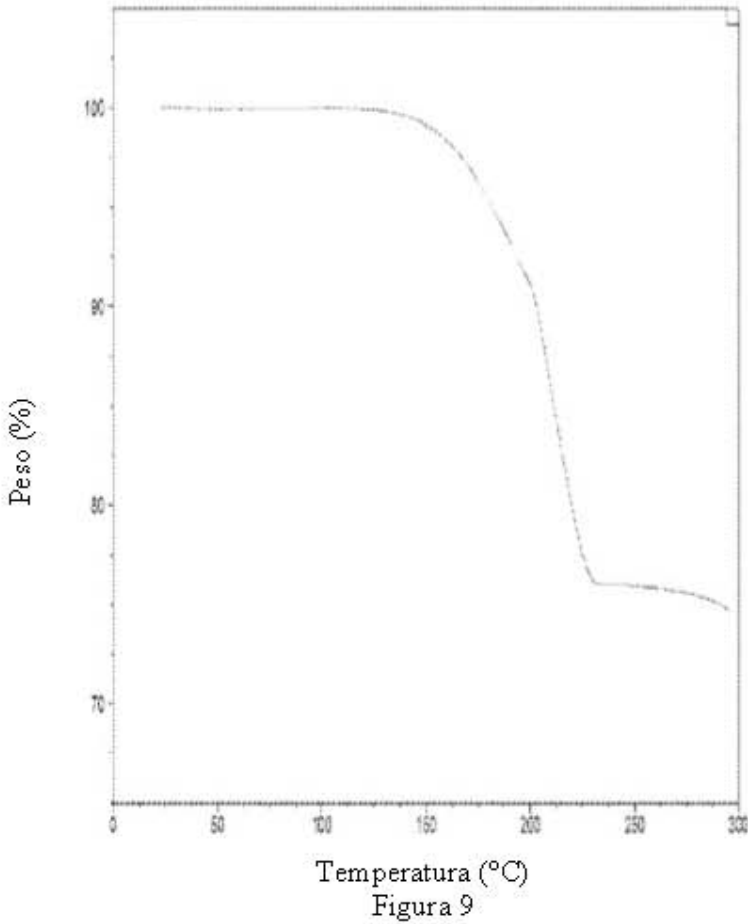
HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

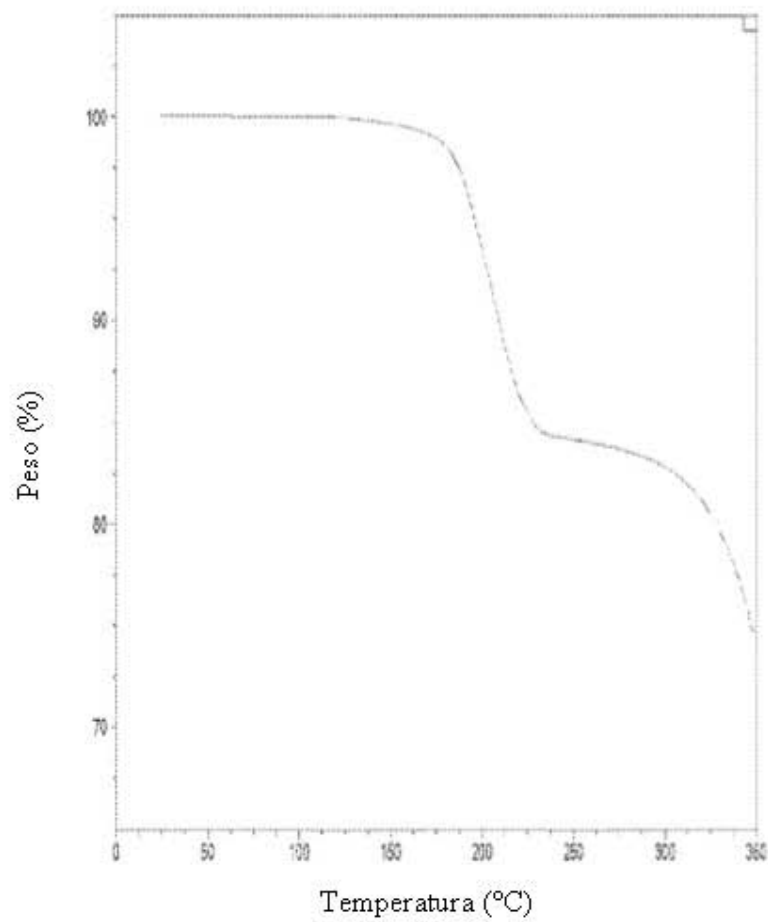


Figura 8

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

Recuentos

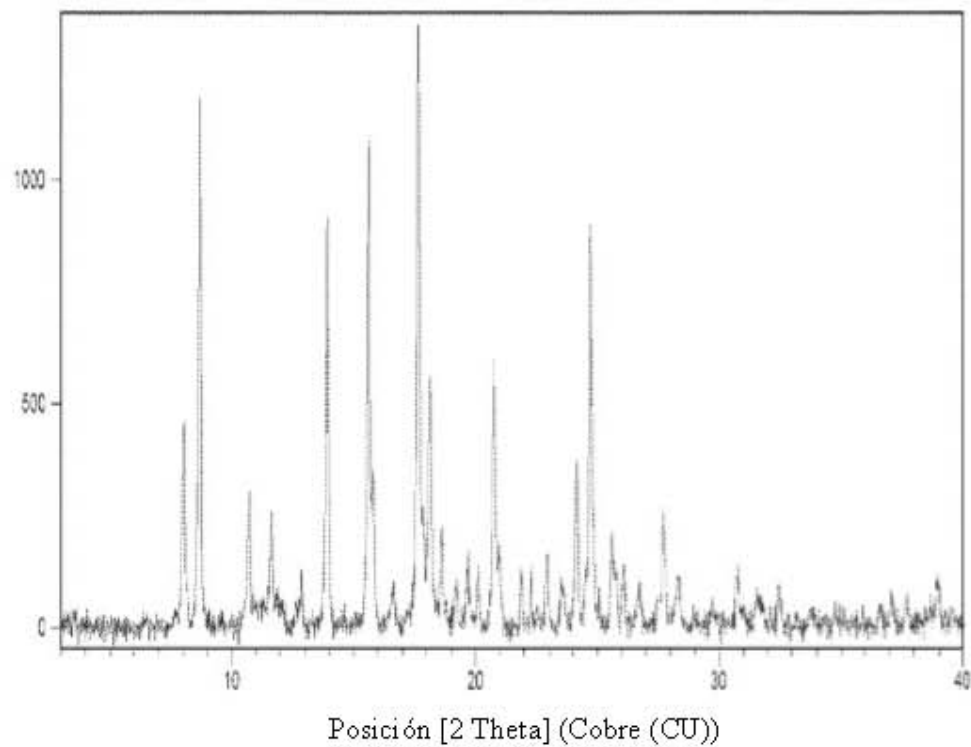


Figura 7

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

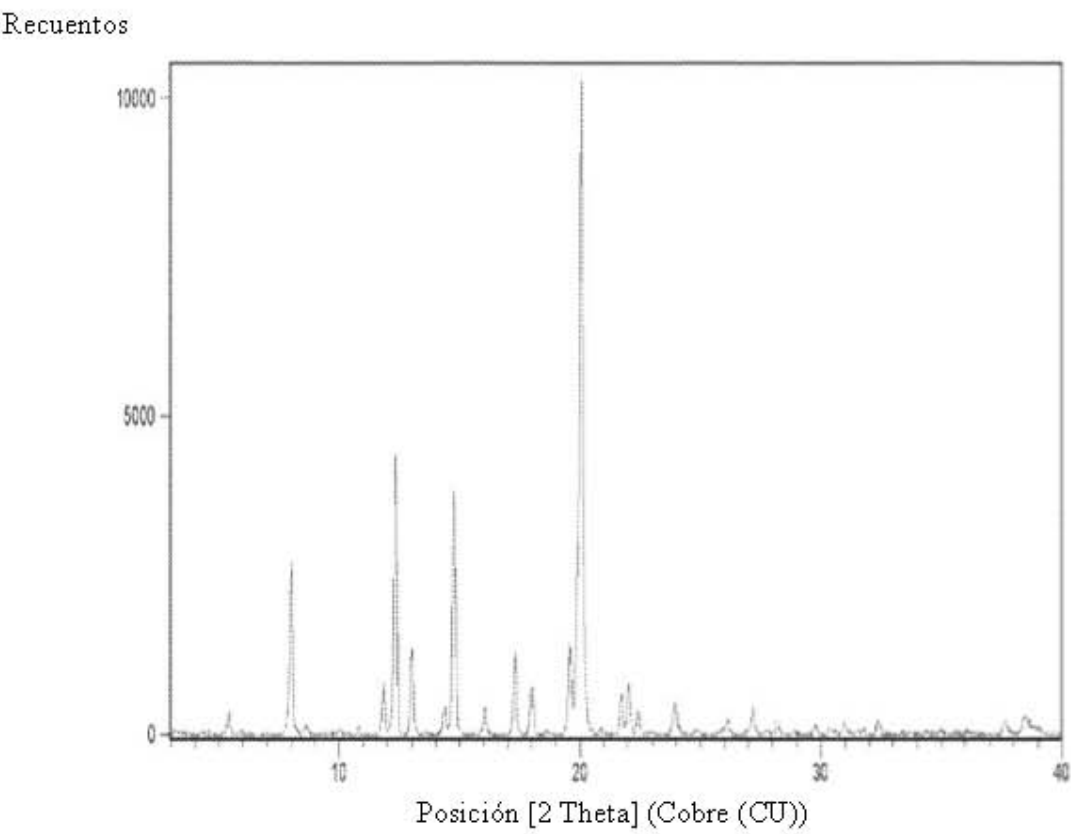
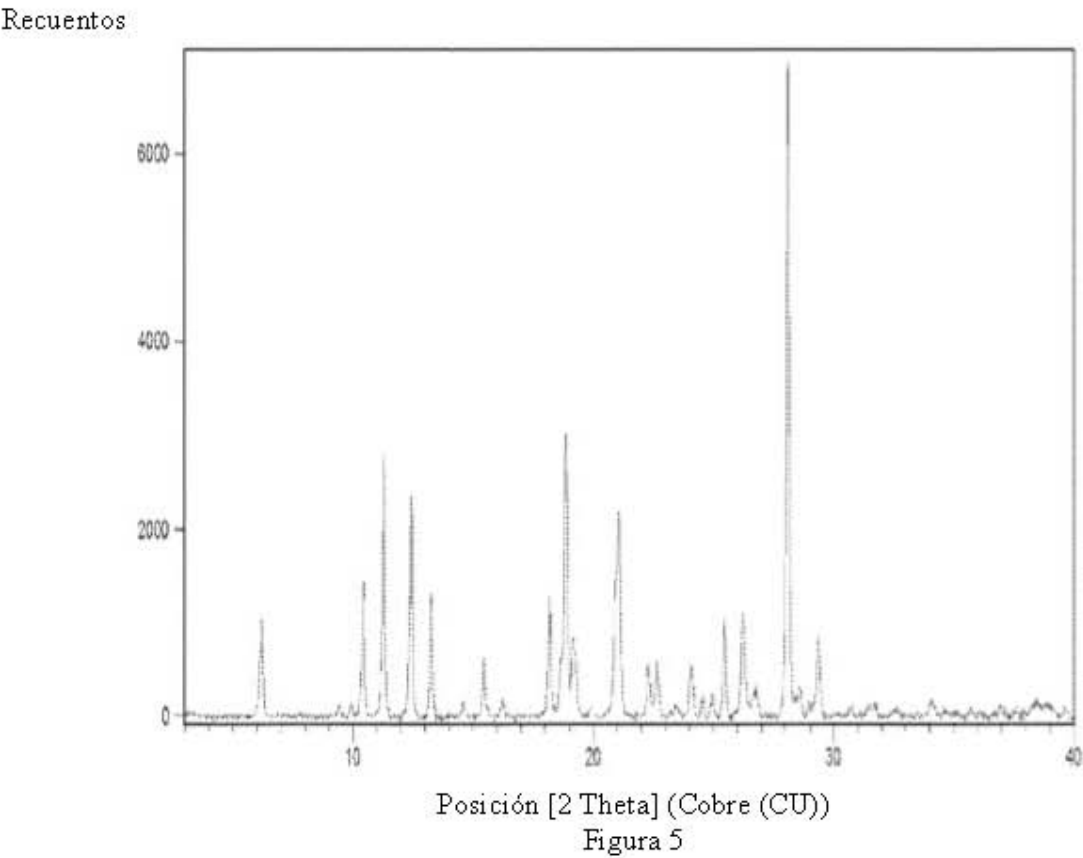


Figura 6

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)



HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

Recuentos

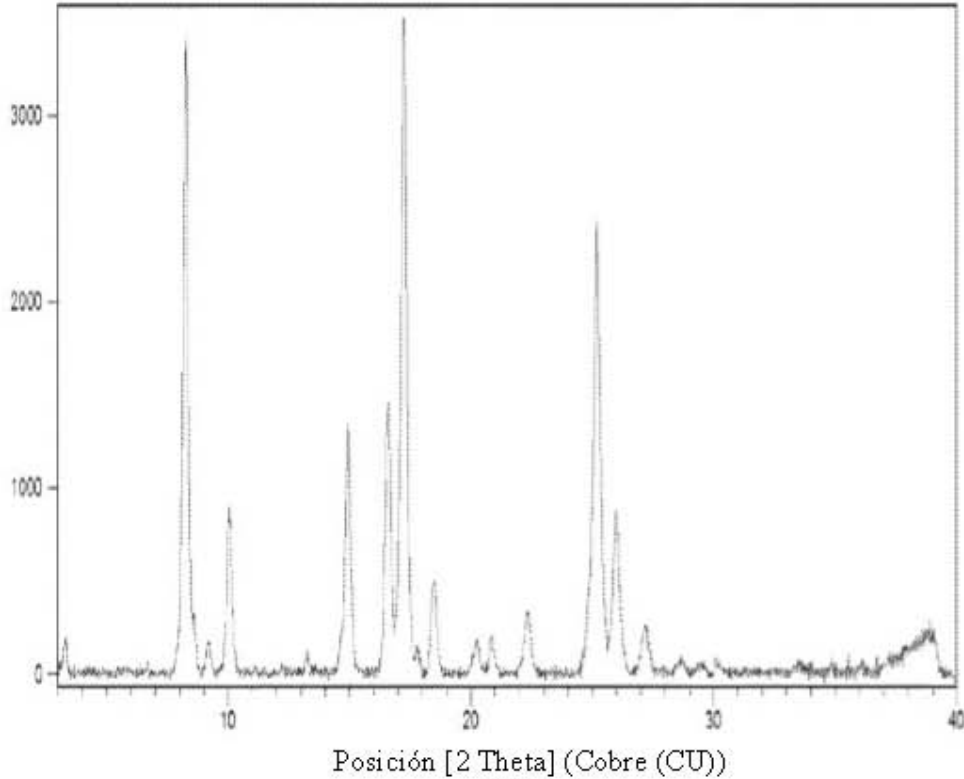


Figura 4

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

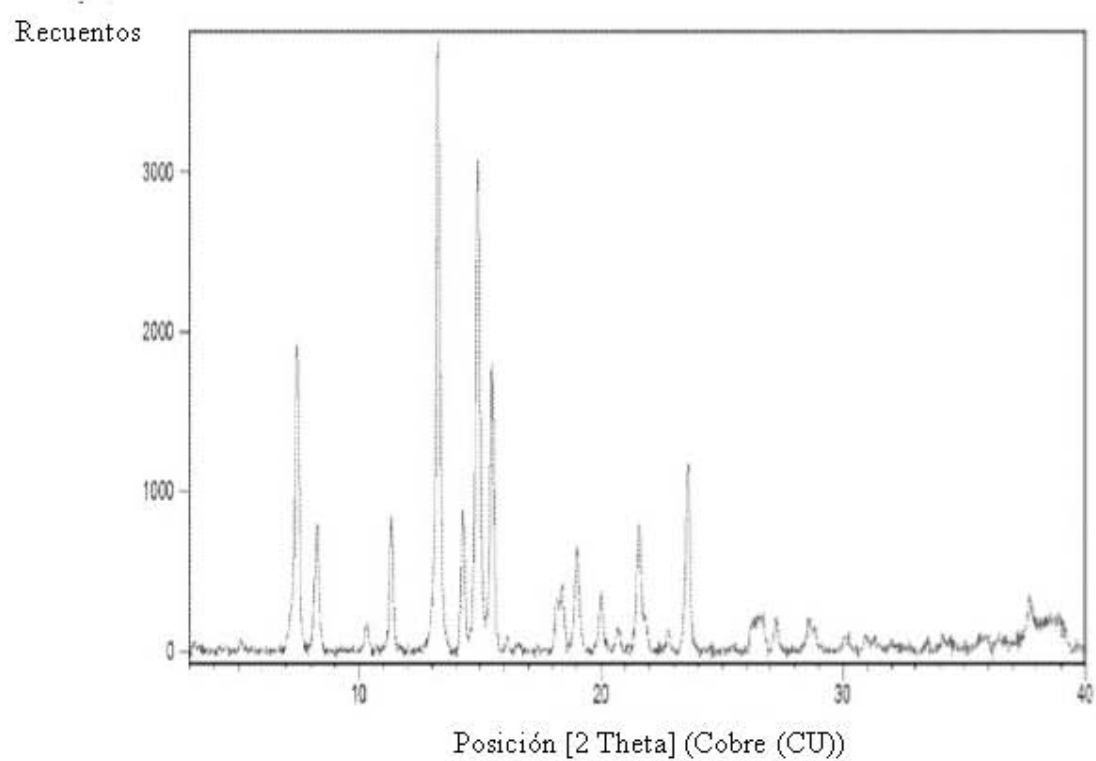


Figura 3

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

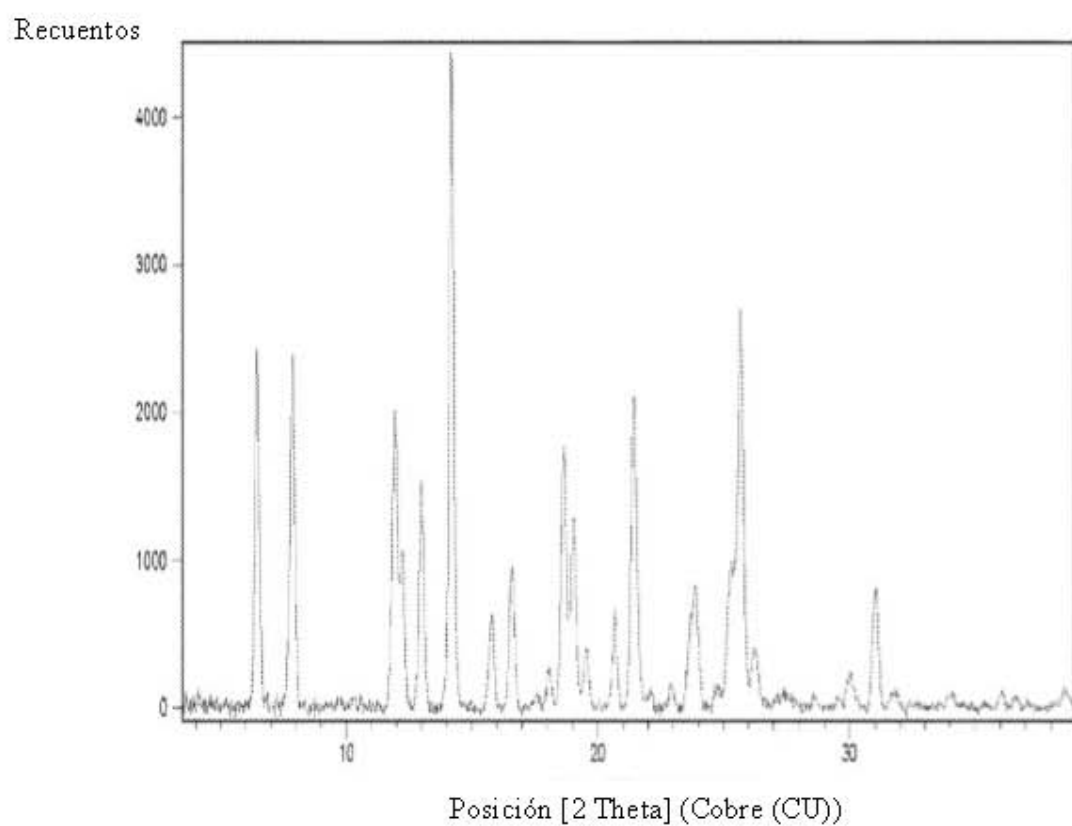


Figura 2

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

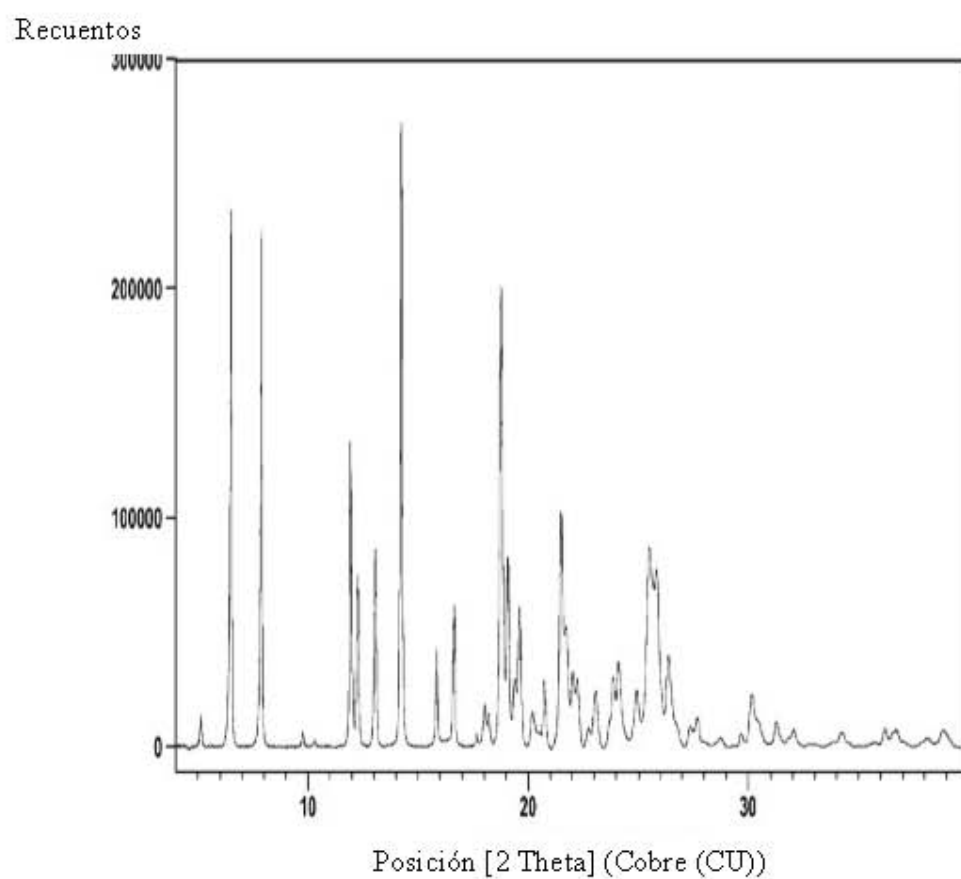


Figura 1

HOJA DE REEMPLAZO (REGLA 26)

WO 2015/058067

PCT/US2014/061102