

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE COMPUESTO DE PIRAZINA CARBOXAMIDA COMO INGREDIENTE ACTIVO

DESCRIPCIÓN

Campo Técnico

[0001] La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para tratar cáncer que comprende un compuesto de pirazina carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Técnica Antecedente

La BTK (tirosina quinasa de Bruton) es una tirosina quinasa de tipo no receptor que pertenece a la familia de quinasas Tec, y es una proteína que tiene un dominio de homología de pleckstrina, un dominio de homología de Tec, un dominio 2 de homología de Src, un dominio 3 de homología de Src, y un dominio de quinasa. La BTK se expresa en la mayoría de las células hematopoyéticas excluyendo las células T y células de plasma y es una molécula esencial para la producción de células B (Exp. Hematol, Oncol., 2014, 3 (1): 4 y J. Hematol, Oncol. 6:59). En las células B, la BTK transfiere una señal receptora de célula B en dirección 3' a la fosfolipasa C gama y provoca la movilización de iones de calcio y la activación de una ruta de proteína quinasa activada por mitógeno o un factor nuclear kappa B (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107(29): 13075-1 3080).

Hasta ahora, se ha sugerido que la BTK se involucra en la progresión de tumores malignos de células B que incluyen leucemia linfocítica crónica, linfoma de células de manto, linfoma folicular, linfoma difuso de células B grandes y leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda (Exp. Hematol, Oncol. 2014, 3 (1): 4, y Blood. 2014, 123 (8): 1229 - 123 8). Adicionalmente, se ha informado que en una célula principalmente cultivada derivada de un paciente con leucemia mieloide aguda, la supresión de la expresión de BTK por miARN inhibe la proliferación de células y que un inhibidor de BTK inhibe la proliferación de las células del linfoma de células B

grandes en el que se activa una señal del receptor de células B (Blood. 2014, 123 (8): 1207 - 1213, y Nature 2010, 463: 88-92). Se ha llevado a cabo el desarrollo clínico de inhibidores de BTK para dirigirse a cánceres que incluyen linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, mieloma múltiple, linfoma de células de manto, linfoma difuso de células B grandes y leucemia prolinfocítica de células B y se ha confirmado que un inhibidor de BTK muestra eficacia hasta cierto punto en un paciente que tiene estos cánceres (Scand. J. Immunol. 2013; 78 (2): 130 - 139). Adicionalmente, se ha conocido que incluso en la estirpe celular de linfoma histiocítico, se ha confirmado la expresión de BTK (J. Immunol., 1994; 152 (2): 557-565).

Estos resultados muestran que en los cánceres en los que se involucra BTK, que incluyen leucemia y linfoma, por ejemplo, cánceres en los que se sobreexpresa o activa BTK, o cánceres en los que se activa la señal del receptor de células B, la BTK se involucra en la proliferación de estos cánceres, y que un inhibidor de BTK puede ser un agente prometedor para tratar estos cánceres.

La JAK3 (Janus quinasa 3) es una tirosina quinasa de tipo no receptor que pertenece a la familia de quinasas JAK, y es una proteína que tiene un dominio FERM, un dominio 2 de homología de Src, un dominio de pseudoquinasa y un dominio de quinasa (Genome Biol. 2004, 5: 253). La JAK3 se expresa principalmente en células hematopoyéticas e interactúa con un receptor de citoquinas para suministrar la señal a la STAT en dirección 3' (Acta Biochim, Biophys Sin. 2012; 44 (3): 187 - 196).

Hasta ahora, se ha informado que la JAK3 se muta por activación en la leucemia megacariocítica aguda, linfoma de célula asesina natural/células T, linfoma de células T cutáneo y leucemia linfoblástica aguda de células T, y se ha sugerido que JAK3 está implicado en la progresión de estos cánceres (Cancer Cell. 2006; 10: 65-75, Cancer Discov. 2012; 2(7): 591-597, Blood. 2009; 11 3: 2746-2754, y Leukemia, 2012; 26: 2144-2146). Adicionalmente, se ha informado de que un

inhibidor de JAK inhibe la proliferación de células de leucemia megacariocítica aguda, células de linfoma de células K/células T anaplásicas y células de linfoma de células grandes anaplásicas (Cancer Cell, 2006, 10: 65-75, Cancer Discov. 2012, 2 (7): 591-597, y Leukemia, 2014, 28: 941- 944).

Estos resultados muestran que en los cánceres en los que se involucra JAK3, que incluyen leucemia y linfoma, por ejemplo, los cánceres en los que se muta por activación o se activa JAK3, la JAK3 se involucra en la proliferación de estos cánceres y que un inhibidor de JAK3 puede ser un agente prometedor para tratar estos cánceres.

La ITK (quinasa de células T inducible con IL2) es una tirosina quinasa de tipo no receptor que pertenece a la familia de quinasas Tec y es una proteína que tiene un dominio de homología de pleckstrina, un dominio de homología de Tec, un dominio 2 de homología de Src, un dominio 3 de homología de Src, y un dominio de quinasa. La ITK se expresa principalmente en células T y mastocitos, y así como también es responsable de ajustar la señalización del receptor de células T (Curr. Top. Med. Chem. 2009; 9 (8): 690 - 703 y Mol. Pharmacol. 82:93, 8-947).

Hasta ahora, se ha informado que la ITK se expresa en tumores de células T que incluyen linfoma de células T cutáneas. También se ha informado de que un inhibidor de ITK inhibe la proliferación de células de leucemia linfoblástica aguda de células T en las que se expresa ITK (Mol. Pharmacol., 2012; 82:93, 8-947).

Estos resultados muestran que en los cánceres en se involucra ITK, que incluyen leucemia y linfoma, por ejemplo, cánceres en los que se activa ITK, la ITK se involucra en la proliferación de estos cánceres y que un inhibidor de ITK puede ser un agente prometedor para tratar estos cánceres.

[0003] Se ha conocido que la 5-[[[(3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi]-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil} amino)pazina-2-carboxamida (adelante, se

puede mencionar como “compuesto A”) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica para tratar cáncer positivo a mutación de EGFR T790M (Documento de Patente 1).

En el Documento de Patente 1, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se describe como la base libre en el Ejemplo 54 y como el monometanosulfonato del mismo en el Ejemplo 261, y se confirma el efecto inhibidor contra la quinasa de mutación EGFR.

Técnica relacionada

Documento de Patente

[0004]

Documento de Patente 1: WO 2013/108754

Descripción de la Invención

Problemas que se van a Resolver por la Invención

[0005]

Se proporciona una composición farmacéutica para tratar cáncer, en un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK, en otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se muta por activación o se activa JAK3, y en aún otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa ITK.

Medios para Resolver los Problemas

[0006]

Los presentes inventores han conducido estudios extensos con el propósito de preparar una composición farmacéutica para tratar cáncer, y como resultado, han encontrado que una composición farmacéutica que comprende 5-[[{(3R)-1-

acriloilpirrolidin-3-il]oxi}-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il]piperidin-1-il] fenil} amino)pirazina-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como un ingrediente activo es útil como una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK, complementando de esta manera la presente invención.

Es decir, la presente invención es:

1. Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK, que comprende 5-{[(3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi}-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il]piperidin-1-il]fenil} amino)pirazina-2- carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como un ingrediente activo.
2. La composición farmacéutica descrita en 1, en la que el cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK es cáncer en el que se involucra BTK.
3. La composición farmacéutica descrita en 2, en la que el cáncer en el que se involucra BTK es cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK.
4. La composición farmacéutica descrita en 2, en la que el cáncer en el que se involucra BTK es cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B.
5. La composición farmacéutica descrita en 2, en la que el cáncer en el que se involucra BTK es cáncer seleccionado del grupo que consiste de linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfocítica aguda, linfoma histiocítico, y leucemia mieloide aguda.

6. La composición farmacéutica descrita en 5, en la que el cáncer en el que se involucra BTK es linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda y/o linfoma histiocítico.
7. La composición farmacéutica descrita en 1, en la que el cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK es cáncer en el que se involucra JAK3.
8. La composición farmacéutica descrita en 7, en la que el cáncer en el que se involucra JAK3 es cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.
9. La composición farmacéutica descrita en 7, en la que el cáncer en el que se involucra JAK3 es leucemia megacariocítica aguda y/o linfoma anaplásico de células grandes.
10. La composición farmacéutica descrita en 1, en la que el cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK es cáncer en el que se involucra ITK.
11. La composición farmacéutica descrita en 10, en la que el cáncer en el que se involucra ITK es cáncer en el que se activa ITK.
12. La composición farmacéutica descrita en 10, en la que el cáncer en el que se involucra ITK es linfoma agudo de células T y/o leucemia linfoblástica.
13. La composición farmacéutica descrita en 1, en la que el cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK es cáncer en el que se involucran BTK y JAK3.

14. La composición farmacéutica descrita en 1, en la que el cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK es cáncer en el que se involucran BTK e ITK.

15. La composición farmacéutica descrita en 1, en la que el cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK es cáncer en el que se involucran JAK3 e ITK.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK es cáncer en el que se involucran BTK, JAK3 e ITK.

17. La composición farmacéutica descrita en cualquiera de 1 a 16, en la que 5-[[[(3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi]-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil} amino)pirazina-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es monometanosulfonato de 5-[[[(3R)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi]-6-etil-3-({4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il] fenil} amino)pirazina-2-carboxamida.

18. Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK.

19. Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK.

20. El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK.

21. Un método para tratar cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

[0007]

Adicionalmente, la presente invención incluye un agente para tratar cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en un aspecto, un agente para tratar cáncer en el que se involucra BTK, donde el cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK es cáncer en el que se involucra BTK; en otro aspecto, un agente para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK; en aún otro aspecto, un agente para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B; en aún otro aspecto, un agente para tratar cáncer en el que se involucra JAK3, donde el cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK es cáncer en el que se involucra JAK3; en aún otro aspecto, un agente para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3; en aún otro aspecto, un agente para tratar cáncer en el que se involucra ITK, donde el cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK es cáncer en el que se involucra ITK; y en aún otro aspecto, un agente para tratar cáncer en el que se activa ITK.

[0008]

Adicionalmente, la presente invención se relaciona con uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK, en un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra BTK, en otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK, en aún otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B, en aún otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra JAK3, en aún otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se muta por activación o se activa JAK3, en aún otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra ITK, y en aún otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra ITK; uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK, en un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra BTK, en otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, en aún otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, en aún otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra JAK3, en aún otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, en aún otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra ITK, y en aún otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa ITK; el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK, en un aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra BTK, en otro aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, en aún otro aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, en aún otro

aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra JAK3, en aún otro aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, en aún otro aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra ITK, y en aún otro aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa ITK; y un método para tratar cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto, en un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se involucra BTK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto, en otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto, en aún otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto, en aún otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se involucra JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto, en aún otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto, en aún otro aspecto un método para tratar cáncer en el que se involucra ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto, y en aún otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. Adicionalmente, el “sujeto” es un humano u otro animal que necesita el tratamiento, y, en un aspecto, es un humano que necesita el tratamiento.

Efectos de la invención

[0009]

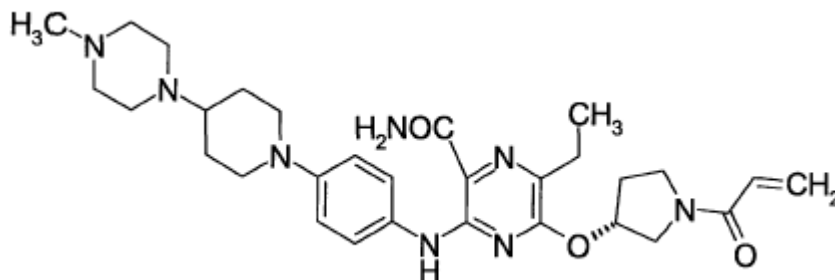
El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, tiene BTK, JAK3, e efectos que inhiben ITK y se puede utilizar como un ingrediente activo para una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK, en un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se involucra JAK3, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, el cáncer en el que se involucra ITK, y/o cáncer en el que se activa ITK, en otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK, en aún otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B, en aún otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se muta por activación o se activa JAK3, y en aún otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa ITK.

Realizaciones para Llevar a Cabo la Invención

[0010]

Adelante, la presente invención se describirá en detalle. Como se describió anteriormente, un nombre químico del compuesto A es 5-[[[(3R)-1- acrilolpirrolidin-3-il]oxi)-6-etil-3-((4- [4-(4-metilpiperazin-1-il]piperidin-1-il]fenil) aminolpirazina-2-carboxamida, y una estructura química de la misma se muestra como sigue.

[Estructura Química 1]



[0011]

El cáncer en el que se involucra BTK significa cáncer en el que BTK es una de las causas del cáncer, y ejemplos del mismo incluyen cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, y cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B. Ejemplos específicos del mismo incluyen linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, Leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfocítica aguda, linfoma histiocítico, y leucemia mieloide aguda; y, en particular, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, y linfoma histiocítico.

[0012]

El cáncer en el que se involucra JAK3 significa cáncer en el que JAK3 es una de las causas de el cáncer, y ejemplos del mismo incluyen cáncer en el que JAK3 se sobreexpresa o activa, y cáncer en el que se muta por activación JAK3, por ejemplo, el cáncer que tiene mutación de prolina en la posición 132 en JAK3 definido como Número de Acceso GenBank: NM_000215.3, a treonina, mutación desde alanina en la posición 572 hasta valina, y mutación desde valina en la posición 722 hasta isoleucina (Cancer Cell. 2006; 10:65-75), e incluyen leucemia megacariocítica aguda y linfoma anaplásico de células grandes.

[0013]

El cáncer en el que se involucra ITK significa cáncer en el que ITK es una de las causas de el cáncer, y ejemplos del mismo incluyen cáncer en el que ITK se sobreexpresa o activa, y incluye linfoma agudo de células T y leucemia linfoblástica.

[0014]

Adicionalmente, el “cáncer” en la presente especificación indica cáncer hematológico.

[0015]

Un aspecto de la presente invención se muestra adelante.

(1-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra BTK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(1-2) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra BTK. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK. En otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B.

(1-3) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra BTK. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK. En otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B.

(1-4) El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra BTK. En un aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK. En otro aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B.

(1-5) un método para tratar cáncer en el que se involucra BTK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

[0016]

(2-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra BTK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A. En otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A.

(2-2) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra BTK. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK.

En otro aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B.

(2-3) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucra BTK. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK. En otro aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B.

(2-4) El monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucra BTK. En un aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK. En otro aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B.

(2-5) un método para tratar cáncer en el que se involucra BTK, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto.

[0017]

(3) La composición farmacéutica descrita (1-1) o (2-1); el uso descrito en (1-2) o (2-2); el uso descrito en (1-3) o (2-3); el compuesto A descrito en (1-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (2-4); o el método de tratamiento descrito en (1-5) o (2-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de

receptor de célula B es linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfocítica aguda, linfoma histiocítico, o leucemia mieloide aguda.

En otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (1-1) o (2- 1); el uso descrito en (1-2) o (2-2); el uso descrito en (1-3) o (2-3); el compuesto A descrito en (1-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (2-4); o el método de tratamiento descrito en (1-5) o (2-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, o linfoma histiocítico.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (1-1) o (2-1); el uso descrito en (1-2) o (2-2); el uso descrito en (1-3) o (2-3); el compuesto A descrito en (1-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (2-4); o el método de tratamiento descrito en (1-5) o (2-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (1- 1) o (2- 1); el uso descrito en (1-2) o (2-2); el uso descrito en (1-3) o (2-3); el compuesto A descrito en (1-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (2-4); o el método de tratamiento descrito en (1-5) o (2-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma de células del manto.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (1- 1) o (2- 1); el uso descrito en (1-2) o (2-2); el uso descrito en (1-3) o (2-3); el compuesto A descrito en (1-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (2-4); o el método de tratamiento descrito en (1-5) o (2-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el

cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es leucemia mieloide aguda.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (1- 1) o (2- 1); el uso descrito en (1-2) o (2-2); el uso descrito en (1-3) o (2-3); el compuesto A descrito en (1-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (2-4); o el método de tratamiento descrito en (1-5) o (2-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma histiocítico.

[0018]

(4- 1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra JAK3, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(4-2) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra JAK3. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se muta por activación o se activa JAK3.

(4-3) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra JAK3. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.

(4-4) El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra JAK3. En un aspecto, el compuesto A o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.

(4-5) un método para tratar cáncer en el que se involucra JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

[0019]

(5-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra JAK3, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A.

(5-2) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra JAK3. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se muta por activación o se activa JAK3.

(5-3) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucra JAK3. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.

(5-4) El monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucra JAK3. En un aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.

(5-5) un método para tratar cáncer en el que se involucra JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto.

[0020]

(6) La composición farmacéutica descrita en (4-1) o (5-1); el uso descrito en (4-2) o (5-2); el uso descrito en (4-3) o (5-3); el compuesto A descrito en (4-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (5-4); o el método de tratamiento descrito en (4-5) o (5-9, donde el cáncer en el que se involucra JAK3, o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda o linfoma anaplásico de células grandes.

En otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (4-1) o (5-1); el uso descrito en (4-2) o (5-2); el uso descrito en (4-3) o (5-3); el compuesto A descrito en (4-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (5-4); o el método de tratamiento descrito en (4-5) o (5-9, donde el cáncer en el que se involucra JAK3, o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (4- 1) o (5 - 1); el uso descrito en (4-2) o (5-2); el uso descrito en (4-3) o (5-3); el compuesto A descrito en (4-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (5-4); o el método de tratamiento descrito en (4-5) o (5-9, donde el cáncer en el que se involucra JAK3, o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes.

[0021]

(7-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra ITK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa ITK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7-2) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra ITK. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa ITK.

(7-3) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra ITK. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa ITK.

(7-4) El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucra ITK. En un aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa ITK.

(7-5) un método para tratar cáncer en el que se involucra ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

[0022]

(8-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra ITK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa ITK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A.

(8-2) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra ITK. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa ITK.

(8-3) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucra ITK. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se activa ITK.

(8-4) El monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucra ITK. En un aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se activa ITK.

(8-5) un método para tratar cáncer en el que se involucra ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto.

[0023]

(9) La composición farmacéutica descrita en (7- 1) o (8- 1); el uso descrito en (7-2) o (8-2); el uso descrito en (7-3) o (8-3); el compuesto A descrito en (7-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (8-4); o el método de tratamiento descrito en (7-5) o (M), donde el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T o leucemia linfoblástica.

En otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (7-1) o (8-1); el uso descrito en (7-2) o (8-2); el uso descrito en (7-3) o (8-3); el compuesto A descrito en (7-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (8-4); o el método de tratamiento descrito en (7-5) o (8-5), donde el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (7- 1) o (8-1); el uso descrito en (7-2) o (8-2); el uso descrito en (7-3) o (8-3); el compuesto A descrito en (7-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (8-4); o el método de tratamiento descrito en (7-5) o (8-5), donde el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

[0024]

(10-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran BTK y JAK3, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(10-2) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran BTK y JAK3. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3. En otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.

(10-3) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucran BTK y JAK3. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en

el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3. En otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.

(10-4) El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucran BTK y JAK3. En un aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3. En otro aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.

(10-5) un método para tratar cáncer en el que se involucran BTK y JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0025]

(11-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran BTK y JAK3, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A. En otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de

receptor de célula B y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A.

(11-2) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran BTK y JAK3. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3. En otro aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.

(11-3) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucran BTK y JAK3. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3. En otro aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.

(11-4) El monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucran BTK y JAK3. En un aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3. En otro aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3.

(11-5) Un método para tratar cáncer en el que se involucran BTK y JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En un aspecto, un método de tratamiento para cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se muta por activación o se

activa JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto.

[0026]

(12) La composición farmacéutica descrita en (10- 1) o (11- 1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfocítica aguda, linfoma histiocítico, o leucemia mieloide aguda, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda o linfoma anaplásico de células grandes.

En otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (10- 1) o (11- 1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, o linfoma histiocítico, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (10-1) o (11- 1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A

descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma de células B difusa, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, o linfoma histiocítico, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (10-1) o (11- 1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (10-1) o (11- 1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-5, donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (10- 1) o (11- 1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el

que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma de células del manto, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (10- 1) o (11- 1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-S), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma de células del manto, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (10- 1) o (11- 1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es leucemia mieloide aguda, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (10- 1) o (11- 1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es leucemia mieloide aguda, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (10-1) o (11-1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma histiocítico, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda.

Adicionalmente, en aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (10- 1) o (11- 1); el uso descrito en (10-2) o (11-2); el uso descrito en (10-3) o (11-3); el compuesto A descrito en (10-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (11-4); o el método de tratamiento descrito en (10-5) o (11-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma histiocítico, y el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes.

[0027]

(13-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran BTK e ITK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se activa ITK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se activa ITK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(13-2) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran BTK e ITK. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se activa ITK.

(13-3) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucran BTK e ITK. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se activa ITK.

(13-4) El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucran BTK e ITK. En un aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se activa ITK.

(13-5) un método para tratar cáncer en el que se involucran BTK e ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se activa ITK que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

[0028]

(14-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran BTK e ITK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se activa ITK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A. En otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se activa ITK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A.

(14-2) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran BTK e ITK. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK e ITK se activa. En otro aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B e ITK se activa.

(14-3) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucran BTK e ITK. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se activa ITK.

(14-4) El monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucran BTK e ITK. En un aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar

cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se activa ITK.

(14-5) Un método para tratar cáncer en el que se involucran BTK e ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK y cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B y cáncer en el que se activa ITK que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto.

[0029]

(15) La composición farmacéutica descrita en (13- 1) o (1 4- 1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (1 4-4); o el método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfocítica aguda, linfoma histiocítico, o leucemia mieloide aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T o leucemia linfoblástica.

En otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (13- 1) o (14-1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (1 4-4); o el método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B

grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, o linfoma histiocítico, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (13-1) o (14- 1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (14-4); o el método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, o linfoma histiocítico, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (13- 1) o (1 4- 1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (14-4); o el método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (13- 1) o (1 4- 1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (14-4); o el método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (13-1) o (14- 1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (14-4); o el método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma de células del manto, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (13-1) o (14- 1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (14-4); o el método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma de células del manto, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (13-1) o (14- 1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (14-4); o el método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es leucemia mieloide aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (13-1) o (14- 1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (14-4); o el

método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es leucemia mieloide aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (13- 1) o (14- 1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (14-4); o el método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma histiocítico, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

Adicionalmente, en aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (13- 1) o (14- 1); el uso descrito en (13-2) o (14-2); el uso descrito en (13-3) o (14-3); el compuesto A descrito en (13-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (14-4); o el método de tratamiento descrito en (13-5) o (14-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma histiocítico, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

[0030]

(16-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran JAK3 e ITK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 y cáncer en el que se activa ITK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(16-2) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran JAK3 e ITK. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se muta por activación o se activa JAK3 y cáncer en el que se activa ITK.

(16-3) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucran JAK3 e ITK. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 y cáncer en el que se activa ITK.

(16-4) El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se involucran JAK3 e ITK. En un aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 y cáncer en el que se activa ITK.

(16-5) un método para tratar cáncer en el que se involucran JAK3 e ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 y cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

[0031]

(17-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran JAK3 e ITK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 y cáncer en el que se activa ITK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A.

(17-2) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en el que se involucran JAK3 e ITK. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 y cáncer en el que se activa ITK.

(17-3) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucran JAK3 e ITK. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 y cáncer en el que se activa ITK. (17-4) El monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se involucran JAK3 e ITK. En un aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 y cáncer en el que se activa ITK.

(17-5) un método para tratar cáncer en el que se involucran JAK3 e ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 y cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto.

[0032]

(18) La composición farmacéutica descrita en (16-1) o (17- 1); el uso descrito en (16-2) o (17-2); el uso descrito en (16-3) o (17-3); el compuesto A descrito en (16-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (17-4); o el método de tratamiento descrito en (16-5) o (17-5), donde el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda o linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T o leucemia linfoblástica.

En otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (16- 1) o (17- 1); el uso descrito en (16-2) o (17-2); el uso descrito en (16-3) o (17-3); el compuesto A descrito en (16-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (17-4); o el método de tratamiento descrito en (16-5) o (17-5), donde el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (16-1) o (17- 1); el uso descrito en (16-2) o (17-2); el uso descrito en (16-3) o (17-3); el compuesto A descrito en (16-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (17-4); o el método de tratamiento descrito en (16-5) o (17-5), donde el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (16-1) o (17- 1); el uso descrito en (16-2) o (17-2); el uso descrito en (16-3) o (17-3); el compuesto A descrito en (16-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (17-4); o el método de tratamiento descrito en (16-5) o (17-9, donde el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

Adicionalmente, en aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (16-1) o (17-1); el uso descrito en (16-2) o (17-2); el uso descrito en (16-3) o (17-3); el compuesto A descrito en (16-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (17-4); o el método de tratamiento descrito en (16-5) o (17-9, donde el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3

es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK is leucemia linfoblástica.

[0033]

(19-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que BTK, JAK3, e ITK se involucran, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(19-2) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que BTK, JAK3, e ITK se involucran. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de a composición farmacéutica para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK.

(19-3) Uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que BTK, JAK3, e ITK se involucran. En un aspecto, el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el uso del

compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK.

(19-4) El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que BTK, JAK3, e ITK se involucran. En un aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK.

(19-5) un método para tratar cáncer en el que BTK, JAK3, e ITK se involucran, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

[0034]

(20-1) Una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucran BTK, JAK3 e ITK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A. En un aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK, que comprende el monometanosulfonato del

compuesto A. En otro aspecto, una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK, que comprende el monometanosulfonato del compuesto A.

(20-2) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que BTK, JAK3, e ITK se involucran. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK.

(20-3) Uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que BTK, JAK3, e ITK se involucran. En un aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el uso del monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK.

(20-4) El monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que BTK, JAK3, e ITK se involucran. En un aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK. En otro aspecto, el monometanosulfonato del compuesto A para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK. (20-5) un método para

tratar cáncer en el que BTK, JAK3, e ITK se involucran, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto. En otro aspecto, un método para tratar cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y cáncer en el que se activa ITK, que comprende administrar una cantidad efectiva del monometanosulfonato del compuesto A a un sujeto.

[0035]

(21) La composición farmacéutica descrita en (19- 1) o (20-1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfocítica aguda linfoma histiocítico, o leucemia mieloide aguda, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda o linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T o leucemia linfoblástica.

En otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19- 1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el

que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, o linfoma histiocítico, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda o linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T o leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, o linfoma histiocítico, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, o linfoma histiocítico, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A

descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, o linfoma histiocítico, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, leucemia mieloide aguda, o linfoma histiocítico, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19- 1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-S), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma difuso de células B grandes, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma de células del manto, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma de células del manto, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19- 1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma de células del manto, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma de células del manto, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19- 1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es leucemia mieloide aguda, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19 - 1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es leucemia mieloide aguda, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es leucemia mieloide aguda, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es leucemia mieloide aguda, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma histiocítico, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-5), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma histiocítico, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es leucemia megacariocítica aguda, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-S), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma histiocítico, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es linfoma agudo de células T.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica descrita en (19-1) o (20- 1); el uso descrito en (19-2) o (20-2); el uso descrito en (19-3) o (20-3); el compuesto A descrito en (19-4) o el monometanosulfonato del compuesto A descrito en (20-4); o el método de tratamiento descrito en (19-5) o (20-S), donde el cáncer en el que se involucra BTK, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, o el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B es linfoma histiocítico, el cáncer en el que se involucra JAK3 o el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3 es linfoma anaplásico de células grandes, y el cáncer en el que se involucra ITK o el cáncer en el que se activa ITK es leucemia linfoblástica.

El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar disponible de acuerdo con el método descrito en el Documento de Patente 1 mencionado anteriormente (WO 2013/108754) o un método modificado del mismo.

[0037]

Adicionalmente, la “sal farmacéuticamente aceptable del compuesto A” significa una sal de adición de ácido del compuesto A y ejemplos de la misma incluyen una sal de adición de ácido de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfónico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditoluoyl tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutamínico. Adicionalmente, la “sal farmacéuticamente aceptable del compuesto A” incluye un solvato del compuesto A, específicamente, por ejemplo, incluye un hidrato o etanolato, y adicionalmente incluye una sal de adición de ácido del compuesto A. Adicionalmente, ejemplos del “compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo” en un aspecto incluyen el compuesto A (base libre) y el monometanosulfonato del compuesto A en otro aspecto.

[0038]

La composición farmacéutica que contiene el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar utilizando un excipiente que se utiliza comúnmente en la técnica, es decir, un excipiente para preparación farmacéutica, un portador para preparación farmacéutica, o similares, de acuerdo con los métodos que se utilizan comúnmente en la técnica.

La administración de la composición farmacéutica puede ser administración oral a través de comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, polvos y líquidos, o administración parenteral mediante inyecciones tales como inyecciones

intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, líquidos transdérmicos, ungüentos, parches transdérmicos, líquidos transmucosales, parches transmucosales, inhaladores, o similares.

[0039]

Como una composición sólida para administración oral, se utilizan comprimidos, polvos y gránulos. En esta composición sólida, se mezclan uno o más ingredientes activos con por lo menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, por ejemplo, lubricantes, agentes desintegrantes, estabilizantes y agentes auxiliares de solubilización. Los comprimidos o píldoras se pueden recubrir con azúcar o películas de sustancias solubles gástricas o entéricas.

Una composición líquida para administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables. La composición líquida contiene diluyentes inertes utilizados generalmente, por ejemplo, agua purificada o etanol, y contiene agentes auxiliares tales como agentes auxiliares de solubilización, agentes humectantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromas, aromáticos o antisépticos.

[0040]

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Ejemplos de disolventes no acuosos incluyen alcoholes tales como etanol. Dichas composiciones pueden contener adicionalmente agentes de tonicidad, antisépticos, humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, estabilizantes o agentes auxiliares de solubilización. Éstos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezcla de bactericida o irradiación. Adicionalmente, éstos también se pueden utilizar al preparar composiciones sólidas

estériles, y disolverlas o suspenderlas en agua estéril o disolventes estériles para inyección antes del uso.

[0041]

En general, para administración oral, la dosis diaria es de aproximadamente 0.001 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de 0.01 mg/kg a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0.1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0.0001 mg/kg a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Adicionalmente, se administra un agente transmucoso a una dosis de aproximadamente 0.001 mg/kg a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Las dosis se determina según sea apropiado dependiendo del individuo en consideración de los síntomas, edad, sexo y similares.

[0042]

Aunque varía dependiendo de las rutas de administración, formulaciones, sitios de administración o tipos de excipientes o aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene 0.01% en peso a 99% en peso, y en un aspecto, 0.01% en peso a 50% en peso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

[0043]

La composición farmacéutica de la presente invención se puede utilizar en combinación con diversos agentes terapéuticos que se pueden considerar efectivos para el cáncer, en particular, el cáncer en el que se involucran una o más quinasas de JAK3 e ITK. Las preparaciones combinadas se pueden administrar simultáneamente, o separada y continuamente, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se van a administrar simultáneamente pueden ser una mezcla, o se pueden preparar individualmente. En particular, ejemplos de los agentes que se pueden utilizar en combinación aquí incluyen un anticuerpo monoclonal anti CD20 tal como

rituximab, un agente de alquilación tal como ciclofosfamida e ifosfamida, un fármaco antineoplásico tal como doxorrubicina, cisplatino, metotrexato, antraciclina y lenalidomida, un inhibidor de polimerización de microtubo tal como vincristina, corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, y dexametasona, un antimetabolito tal como bendamustina, un inhibidor de quinasa tal como imatinib y dasatinib, una formulación de citoquina tal como interferón, antibióticos tales como mitoxantrona y bleomicina, y asparaginasa.

Ejemplos

[0044]

Los efectos farmacológicos de la composición farmacéutica de la presente invención se confirman por los Ejemplos adelante. Adicionalmente, un monometanosulfonato del compuesto A (adelante, denominado como “compuesto de prueba B”) se utilizó como el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los siguientes Ejemplos. En cada Ejemplo, la concentración de el compuesto de prueba B se calculó en términos de la concentración de el compuesto A en forma libre.

[0045]

Ejemplo 1 Evaluación de Actividad Inhibidora de Quinasa BTK

La actividad inhibidora de quinasa BTK se evaluó utilizando equipo QSS Assist BTK-MSA (Cama Bioscience).

El compuesto de prueba B se disuelve en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para preparar una solución a una concentración de 100 veces en comparación con la concentración final. La solución también se diluyó 25 veces con un regulador de ensayo adjunto para obtener una solución del compuesto de prueba B. Adicionalmente, quinasa BTK adjunta a el equipo se utilizó para la reacción.

5 μL de la solución del compuesto de prueba B a una concentración de 4 veces, se preparó utilizando el regulador de ensayo mencionado anteriormente, y 10 μL de una solución de quinasa BTK a una concentración de 2 veces se mezclaron dentro de un pozo de una placa de 384 pozos, y se le dejó experimentar una reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. De forma continua, se agregó 5 μL de una solución de péptido de sustrato/ATP/ MgCl_2 a una concentración de 4 veces a esta para realizar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. El péptido de sustrato se utilizó a una concentración final de 1000 nM, ATP a una concentración final de 1 mM, y MgCl_2 a una concentración final de 5 mM. Después de esto, 60 μL de un regulador de terminación adjunto se agregó a esta para detener la reacción. La actividad de quinasa BTK se calculó al cuantificar una relación de conversión de producto obtenida de la altura de pico del péptido de sustrato y la altura de pico del producto (péptido de sustrato fosforilado) con el Lector LabChip EZ II (PerkinElmer).

Para el análisis de datos, al definir la relación de conversión promedio de un pozo de control que incluye todos los componentes de reacción como 0% de inhibición y definir la relación de conversión promedio de un pozo de fondo que incluye todos los componentes de reacción excepto para la quinasa BTK como 100% de inhibición, la tasa de inhibición se calculó de la relación de conversión promedio de los pozos para probar el compuesto de prueba B respectivo. El valor de IC_{50} se determinó mediante progresión no lineal con base en las concentraciones del compuesto de prueba B y las gráficas de las tasas de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la actividad de quinasa BTK con un valor IC_{50} de 0.17 nM.

[0046]

Ejemplo 2 Evaluación de Inhibición de Proliferación utilizando Células OCI-Ly10 de la Estirpe Celular de Linfoma Difuso de Células B Grandes Humano

La OCI-Ly10 es una estirpe celular originada de linfoma difuso de células B grandes humano, que es un neoplasma maligno de células B, y se ha confirmado la dependencia de BTK (Nature. 2010; 463:88-92). Las células OCI-Ly10 de estirpe celular de linfoma difuso de células B grandes humano (University Health Network) cultivadas en un Medio de Dulbecco Modificado de Iscove (Sigma) que contiene un suero bovino al 20% se sembraron en placas de 96 pozos. El mismo día, las soluciones de DMSO de el compuesto de prueba B a concentraciones finales de 0.1 nM a 1 μ M o solo DMSO (grupo DMSO) se agregaron a este para cultivar las células a 37° C en 5% de CO₂ durante 3 días. Después de esto, se midió la cantidad de células utilizando un reactivo de conteo celular (CellTiter-Glo (marca registrada) Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente (Promega)). Se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular por el valor medido en el grupo DMSO establecido como 0% de inhibición y el valor medido en el grupo DMSO en el día de siembra de células establecido como 100% de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la proliferación de las células OCI-Ly10 con un valor GI₅₀ de 1.0 nM.

[0047]

Ejemplo 3 Evaluación de Inhibición de Proliferación utilizando Células Rec-1 de Estirpe Celular de Linfoma de Células del Manto Humano

La Rec-1 es una estirpe celular originada de linfoma de células del manto humano, una clase de neoplasma maligno de células B, y se han confirmado la expresión y fosforilación de BTK (Cell Oncol. 2011; 34: 141-153). Las células Rec- de la estirpe celular de linfoma de células del manto humano (American Type Culture Collection, CRL-3 004) cultivadas en medio RPMI 1640 (Sigma) que contiene suero bovino al 10% se sembraron en placas de 96 pozos. Al siguiente día, las soluciones de DMSO de el compuesto de prueba B a concentraciones finales de 1 nM a 10 μ M o solo DMSO (grupo DMSO) se agregaron a este para cultivar las células a 37° C en 5% de CO₂ durante 3 días. Después de esto, se midió la cantidad de células

utilizando un reactivo de conteo celular (CellTiter-Glo (marca registrada) Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente (Promega)). Se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular como el valor medido en el grupo DMSO establecido como 0% de inhibición y el valor medido en el único pozo con el medio en el que las células no se han sembrado se establece como 100% de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la proliferación de las células Rec-1 con un valor IC_{50} de 68 nM.

[0048]

Ejemplo 4 Evaluación de Inhibición de Proliferación Utilizando Células KG- 1 de Estirpe Celular de Leucemia Mieloide Aguda Humana

La KG-1 es una estirpe celular originada de leucemia mieloide aguda humana y se ha confirmado la expresión de BTK (J. Immunol. 1 994; 1 52(2): 5 57-565). Las células KG-1 de estirpe celular de leucemia mieloide aguda humana (American Type Culture Collection, CCL-246) cultivadas en medio RPMI1640 (Sigma) que contiene suero bovino al 10% se sembraron en placas de 96 pozos. Al siguiente día, las soluciones de DMSO de el compuesto de prueba B a concentraciones finales de 1 nM a 10 μ M o solo DMSO (grupo DMSO) se agregaron a este para cultivar las células a 37° C en 5% de CO₂ durante 3 días. Después de esto, se midió la cantidad de células utilizando un reactivo de conteo celular (CellTiter-Glo (marca registrada) Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente (Promega)). Se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular como el valor medido en el grupo DMSO establecido como 0% de inhibición y el valor medido en el único pozo con el medio en el que las células no se han sembrado se establece como 100% de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la proliferación de las células KG-1 con un valor IC_{50} de 38 nM.

[0049]

Ejemplo 5 Evaluación de Inhibición de Proliferación Utilizando Células MV4-11 de Estirpe Celular de Leucemia Mieloide Aguda Humana

La MV4-11 es una estirpe celular originada de leucemia mieloide aguda humana y se ha confirmado la expresión de BTK (Mol. Cell Proteomics. 2009; 8(7): 175 1- 1764). Las células MV4-11 de estirpe celular de leucemia mieloide aguda humana (American Type Culture Collection, CRL-9591) cultivadas en un Medio de Dulbecco Modificado de Iscove (Sigma) que contiene suero bovino al 10% se sembraron en placas de 96 pozos. Al siguiente día, la solución de DMSO de el compuesto de prueba B a concentraciones finales de 1 nM a 10 μ M o solo DMSO (grupo DMSO) se agregaron a este para cultivar las células a 37° C en 5% de CO₂ durante 3 días. Después de esto, se midió la cantidad de células utilizando un reactivo de conteo celular (CellTiter-Glo (marca registrada) Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente (Promega)). Se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular como el valor medido en el grupo DMSO establecido como 0% de inhibición y el valor medido en el único pozo con el medio en el que las células no se han sembrado se establece como 100% de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la proliferación de las células MV4-11 con un valor IC₅₀ de 10 nM.

[0050]

Ejemplo 6 Evaluación de Inhibición de Proliferación Utilizando Células U-937 de Estirpe celular de linfoma Histiocítico Humano

La U-937 es una estirpe celular originada de linfoma histiocítico humano y se ha confirmado la expresión de BTK (J. Immunol. 1994; 152(2):557-565). Las células U-937 de estirpe celular de linfoma histiocítico humano (Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.) cultivadas en medio RPMI1640 (Sigma) que contiene suero bovino al 10% se sembraron en placas de 96 pozos. El mismo día, las soluciones de DMSO de el compuesto de prueba B a concentraciones finales de 1 nM a 10 μ M o solo DMSO

(grupo DMSO) se agregaron a este para cultivar las células a 37° C en 5% de CO₂ durante 3 días. Después de esto, se midió la cantidad de células utilizando un reactivo de conteo celular (CellTiter-Glo (marca registrada) Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente (Promega)). Se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular como el valor medido en el grupo DMSO establecido como 0% de inhibición y el valor medido en el único pozo con el medio en el que las células no se han sembrado se establece como 100% de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la proliferación de las células U-937 con un valor IC₅₀ de 63 nM.

[0051]

Ejemplo 7 Evaluación de Anti-Tumorn Modelo de Ratón de Xenoinjerto Subcutáneo OCI-Ly10

Las células OCI-Ly10 de estirpe celular de linfoma difuso de células B grandes humano se implantan subcutáneamente a una parte dorsal de un ratón inmunodeficiente (NOD.CB 17-Prkdc scid/J, macho, de 4 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.)) para preparar un modelo de ratón de xenoinjerto subcutáneo OCI-Ly10. A los ratones que se dividieron en base a los volúmenes del tumor, se administraron metilcelulosa al 0.5% (grupo de control: 10 mL/kg/día, QD, po (n = 4)) o el compuesto de prueba B (grupo administrado con el compuesto de prueba B: 30 o 100 mg/kg/día en suspensión de metilcelulosa al 0.5%, QD, po (n = 4)). El cambio en el volumen tumoral se evaluó con el tiempo.

Como resultado, en el grupo de control, el volumen del tumor que tenía un tamaño de 188 mm³ en el día cuando se inició la administración se aumentó a un tamaño de 520 mm³ después de 14 días. Mientras tanto, en el compuesto de prueba B en el grupo administrado con 30 mg/kg/día, el volumen del tumor que tenía un tamaño de 190 mm³ en el día cuando se inició la administración se redujo a un tamaño de 50 mm³ después de 14 días. Adicionalmente, en el compuesto de prueba

B al grupo administrado con 100 mg/kg/día, el tamaño del volumen tumoral se redujo de 184 mm³ a 22 mm³.

[0052]

Ejemplo 8 Evaluación de Actividad Inhibidora de Quinasa JAK3

La actividad inhibidora de quinasa JAK3 se evaluó utilizando equipo QSS Assist JAK3MSA (Cama Bioscience).

El compuesto de prueba B se disuelve en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para preparar una solución a una concentración de 100 veces en comparación con la concentración de prueba. La solución también se diluyó 25 veces con un regulador de ensayo adjunto para obtener una solución del compuesto de prueba B. Adicionalmente, la quinasa JAK3 adjunta a el equipo se utilizó para la reacción.

5 µL de la solución del compuesto de prueba B a una concentración de 4 veces, se preparó utilizando el regulador de ensayo mencionado anteriormente, y 10 µL de una solución de quinasa JAK3 a una concentración de 2 veces se mezclaron dentro de un pozo de una placa de 384 pozos, y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. De forma continua, se agregó 5 µL de una solución de péptido de sustrato/ATP/MgCl₂ a una concentración de 4 veces a esta para realizar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. El péptido de sustrato se utilizó a una concentración final de 1 µM, ATP a una concentración final de 1 mM, y MgCl₂ a una concentración final de 5 mM. Después de esto, 60 µL de un regulador de terminación adjunto se agregó a esta para detener la reacción. La actividad de quinasa JAK3 se calculó al cuantificar una relación de conversión de producto obtenida de la altura de pico del péptido de sustrato y la altura de pico del producto (péptido de sustrato fosforilado) con Lector LabChip EZ II (PerkinElmer).

Para el análisis de datos, al definir la relación de conversión promedio de un pozo de control que incluye todos los componentes de reacción como 0% de

inhibición y definir la relación de conversión promedio de un pozo de fondo que incluye todos los componentes de reacción excepto para la quinasa JAK3 como 100% de inhibición, la tasa de inhibición se calculó de la relación de conversión promedio de los pozos para probar el compuesto de prueba B respectivo. El valor de IC_{50} se determinó mediante progresión no lineal con base en las concentraciones del compuesto de prueba B y las gráficas de las tasas de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la actividad de quinasa JAK3 con un valor IC_{50} de 0.44 nM.

[0053]

Ejemplo 9 Evaluación de Inhibición de Proliferación Utilizando Células SU-DHL-1 de Estirpe Celular de Linfoma Anaplásico de Células Grandes Humano

La SU-DHL-1 es una estirpe celular originada de linfoma anaplásico de células grandes humano y se ha confirmado la activación de JAK 3 (Leukemia. 2014; 28:941-944). Las células SU-DHL-1 de estirpe celular de linfoma anaplásico de células grandes humano (American Type Culture Collection, CRL-295 5) cultivadas en medio RPMI1640 (Sigma) que contiene suero bovino al 10% se sembraron en placas de 96 pozos. El mismo día, las soluciones de DMSO de el compuesto de prueba B a concentraciones finales de 1 nM a 10 μ M o solo DMSO (grupo DMSO) se agregó a esta para cultivar las células a 37° C en 5% de CO₂ durante 4 días. Después de esto, se midió la cantidad de células utilizando un reactivo de conteo celular (CellTiter-Glo (marca registrada) Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente (Promega)). Se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular como el valor medido en el grupo DMSO establecido como 0% de inhibición y el valor medido en el único pozo con el medio en el que las células no se han sembrado se establece como 100% de inhibición. Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la proliferación de las células SU-DHL-1 con un valor IC_{50} de 120 nM.

[0054]

Ejemplo 10 Evaluación de Inhibición de Proliferación Utilizando Células KARPAS-299 de Estirpe celular de linfoma Anaplásico de Células Grandes Humano

La KARPAS-299 es una estirpe celular originada de linfoma anaplásico de células grandes humano y se ha confirmado la activación de JAK 3 (Oncogene. 2002; 21: 103 8- 1047). Las células KARPAS-299 de estirpe celular de linfoma anaplásico de células grandes humano (DSMZ, ACC31) cultivadas en medio RPMI1640 (Sigma) que contiene un suero bovino al 10% se sembraron en placas de 96 pozos. Al mismo día, la solución de DMSO de el compuesto de prueba B a concentraciones finales de 1 nM a 10 μ M o solo DMSO (grupo DMSO) se agregaron a este para cultivar las células a 37° C en 5% de CO₂ durante 3 días. Después de esto, se midió la cantidad de células utilizando un reactivo de conteo celular (CellTiter-Glo (marca registrada) Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente (Promega)). Se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular como el valor medido en el grupo DMSO establecido como 0% de inhibición y el valor medido en el único pozo con el medio en el que las células no se han sembrado se establece como 100% de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la proliferación de las células KARPAS-299 y el valor de IC₅₀ fue 250 nM.

[0055]

Ejemplo 11 Evaluación de Inhibición de Proliferación Utilizando Células CMK de Estirpe Celular de Leucemia Megacariocítica Aguda Humana

La CMK es una estirpe celular originada de leucemia megacariocítica aguda humana y se ha confirmado la activación de JAK 3 (Cancer Cell. 2006; 10:65-75). Las células CMK de estirpe celular de leucemia megacariocítica aguda humana (DSMZ, ACC₃92) cultivadas en medio RPMI1640 (Sigma) que contiene suero bovino al 20% y 2 mM de glutamina se inoculan en placas de 96 pozos. El mismo día, las soluciones de DMSO de el compuesto de prueba B a concentraciones finales de 1 nM a 10 μ M o solo DMSO (grupo DMSO) se agregaron a este para cultivar las células a 37° C en

5% de CO₂ durante 4 días. Después de esto, se midió la cantidad de células utilizando un reactivo de conteo celular (CellTiter-Glo (marca registrada) Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente (Promega)). Se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular como el valor medido en el grupo DMSO establecido como 0% de inhibición y el valor medido en el único pozo con el medio en el que las células no se han sembrado se establece como 100% de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la proliferación de las células CMK y con un valor IC₅₀ de 110 nM.

[0056]

Ejemplo 12 Evaluación de Actividad Inhibidora de Quinasa ITK

La actividad inhibidora de quinasa ITK se evaluó utilizando sistema de Ensayo Cambio de Movilidad. El compuesto de prueba B se disuelve en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para preparar una solución a una concentración de 100 veces en comparación con la concentración de prueba. La solución también se diluyó 25 veces con un regulador de ensayo (HEPES 20 mM, Triton X-100 al 0.01%, DTT 1 mM, pH 7.5) para obtener una solución de sustancia de prueba.

5 µL de la solución del compuesto de prueba B a una concentración de 4 veces, se preparó utilizando el regulador de ensayo mencionado anteriormente, y 10 µL de una solución de quinasa ITK a una concentración de 2 veces se mezclaron dentro de un pozo de una placa de 384 pozos, y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. De forma continua, 5 µL de una solución de péptido de sustrato (Srcptide, PEPTIDE INSTITUTE, INC. #AD-995)/ATP/MgCl₂ a una concentración de 4 veces. Se agregó a esta para realizar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. El péptido de sustrato se utilizó a una concentración final de 1000 nM, ATP a una concentración final de 1000 µM, y MgCl₂ a una concentración final de 5 mM. Después de esto, 60 µL de un regulador de terminación (HEPES 127 mM, Triton X-100 al 0.01%, EDTA 26.7 mM, DMSO al 1%, pH 7.5) se agregó a esta para detener la

reacción. La actividad de quinasa ITK se calculó *al cuantificar* una relación de conversión de producto obtenida de la altura de pico del péptido de sustrato y la altura de pico del producto (péptido de sustrato fosforilado) con LabChip3000 (PerkinElmer).

Para el análisis de datos, al definir la relación de conversión promedio de un pozo de control que incluye todos los componentes de reacción como 0% de inhibición y definir la relación de conversión promedio de un pozo de fondo que incluye todos los componentes de reacción excepto para la quinasa ITK como 100% de inhibición, la tasa de inhibición se calculó de la relación de conversión promedio de los pozos para probar el compuesto de prueba B respectivo.

Como resultado, el % inhibidor de el compuesto de prueba B a 1 nM y 10 nM contra actividad de quinasa ITK fue 29.5% y 92.6%, respectivamente.

[0057]

Ejemplo 13 Evaluación de Inhibición de Proliferación Utilizando Células Jurkat 6.1E de Estirpe Celular de Linfoma Agudo de Células T Humano

La Jurkat 6.1 E es una estirpe celular originada de linfoma agudo de células T humano y se ha confirmado la expresión de ITK (Mol. Pharmacol. 2012; 82:938-947). Las células Jurkat 6.1E de estirpe celular de linfoma agudo de células T humano (European Collection of Cell Cultures, 88042803) cultivadas en medio RPMI1640 (Sigma) que contiene suero bovino al 10% se sembraron en placas de 96 pozos. El mismo día, las soluciones de DMSO de el compuesto de prueba B a concentraciones finales de 1 nM a 10 μ M o solo DMSO (grupo DMSO) se agregaron a este para cultivar las células a 37° C en 5% de CO₂ durante 4 días. Después de esto, se midió la cantidad de células utilizando un reactivo de conteo celular (CellTiter-Glo (marca registrada) Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente (Promega)). Se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular como el valor medido en el grupo DMSO establecido como 0% de inhibición y el valor medido en el único pozo con el medio en el que las células que no se han inoculado se establece en 100% de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la proliferación de las células Jurkat 6.1 E con un valor IC_{50} de 940 nM.

[00581 Ejemplo 14 Evaluación de Inhibición de Proliferación Utilizando Células MOLT-4 de Estirpe Celular de leucemia linfoblástica humana

La MOLT-4 es una estirpe celular originada de leucemia linfoblástica humana y se ha confirmado la expresión de ITK (Mol. Pharmacol. 2012; 82:938-947). Las células MOLT-4 de estirpe celular de leucemia linfoblástica humana (European Collection of Cell Cultures, 8501 1413) cultivadas en medio RPMI1640 (Sigma) que contiene suero bovino al 10% se inoculan en placas de 96 pozos. El mismo día, las soluciones de DMSO de el compuesto de prueba B a concentraciones finales de 1 nM a 10 μ M o solo DMSO (grupo DMSO) se agregaron a este para cultivar las células a 37° C en 5% de CO₂ durante 4 días. Después de esto, se midió la cantidad de células utilizando un reactivo de conteo celular (CellTiter-Glo (marca registrada) Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente (Promega)). Se calculó la tasa de inhibición de proliferación celular como el valor medido en el grupo DMSO establecido como 0% de inhibición y el valor medido en el único pozo con el medio en el que las células no se han sembrado se establece como 100% de inhibición.

Como resultado, el compuesto de prueba B inhibe la proliferación de las células MOLT-4 con un valor IC_{50} de 410 nM.

[0059]

A partir de los resultados anteriores, se confirma que el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe la actividad de las quinasas BTK, JAK3 e ITK y se muestra que el uso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo de la composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se puede esperar se involucrar una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK,. Específicamente, se confirma que el compuesto A o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe la proliferación de la célula OCI-Ly10 que es una estirpe celular de linfoma difuso de células B grandes, la célula Rec- 1 que es una estirpe celular de linfoma de células del manto, la célula KG-1 y célula MV4-11 son estirpes celulares de leucemia mieloide aguda, célula U-937 que es una estirpe celular de linfoma histiocítico, células SU-DHL-1 y KARPAS-299 que son linfoma anaplásico de células grandes, célula CMK que es una estirpe celular de leucemia megacariocítica aguda, Jurkat 6.1E que es una estirpe celular de linfoma agudo de células T, y célula MOLT-4 que es una estirpe celular de leucemia linfoblástica, y el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un efecto sobre cáncer en el que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3, e ITK. Adicionalmente, incluso en el modelo de ratón injertado subcutáneamente con células OCI-Ly10, una estirpe celular de linfoma difuso de células B grandes, el monometanosulfonato del compuesto A muestra actividad antitumor notable con regresión en una forma dependiente de dosis.

Aplicabilidad Industrial

[00601 Se espera que el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, tenga un efecto inhibidor de BTK, un efecto inhibidor de JAK3 y un efecto inhibidor de ITK y se pueda utilizar como un ingrediente activo de la composición farmacéutica para tratar cáncer en la que se involucra una o más quinasas de BTK, JAK3 e ITK, en un aspecto, el cáncer en el que se sobreexpresa o activa BTK, en otro aspecto, el cáncer en el que se activa una señal de receptor de célula B, en aún otro aspecto, el cáncer en el que se muta por activación o se activa JAK3, y en aún otro aspecto, el cáncer en el que se activa ITK.