

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN N-(3,5-DIMETOXIFENIL)-N'-(1-METILETIL)-N-[3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-QUINOXALIN-6-IL]ETANO-1,2-DIAMINA

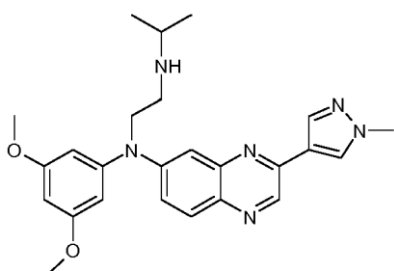
Campo de la Invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma; a procesos para la preparación de las composiciones y al uso de las composiciones para la manufactura de un medicamento para la profilaxis de, o el tratamiento, en particular el tratamiento, de enfermedades, por ejemplo, cáncer.

Antecedentes de la Invención

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina es descrita en WO2011/135376, el cual es incorporado a la presente como referencia.

La estructura química de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina (compuesto A en la presente) es :



Sumario de la Invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, un depurador de formaldehído y un portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona el uso de un depurador de formaldehído, para aumentar la estabilidad, en particular la estabilidad química de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la

misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica sólida, en particular una cápsula o una tableta.

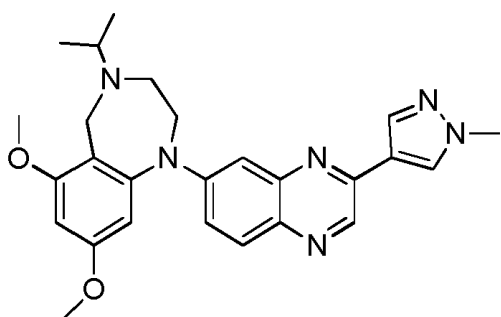
Breve Descripción de las Figuras

Fig.1: Configuración experimental de prueba de estrés con formaldehído en estado sólido (N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina = compuesto A)

Descripción Detallada de la Invención

Se descubrió que N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina es sensible a la degradación, especialmente cuando se incorpora en una composición farmacéutica sólida. En particular, N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina es sensible, especialmente cuando se incorpora en una composición farmacéutica sólida, a la transformación en un producto ciclado, 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina.

La estructura química de 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina (compuesto B en la presente) es:



Sin estar limitados por ninguna teoría, parece ser que la estabilidad, en particular la estabilidad química de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina es disminuida por los efectos de formaldehído, y que 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina se forma mediante reacción de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina con formaldehído.

El formaldehído puede entrar en contacto con N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, de una variedad de fuentes, tales como por ejemplo del medioambiente, de otros componentes o excipientes presentes en la composición farmacéutica que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, del contenedor o envase que comprende una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica sólida, que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina.

A pesar del hecho de que se descubrió que 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina exhibe actividad inhibitoria del FGFR, aún es deseable para una composición farmacéutica que se evite, posponga, ralentice o disminuya la formación de subproductos.

Se descubrió que la estabilidad, en particular la estabilidad química, de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular cuando se incorpora en una composición farmacéutica sólida, tal como, por ejemplo, una cápsula o una tableta, pudo ser aumentada agregando uno o más depuradores de formaldehído. Sin estar limitados por teoría alguna, cuando se incorporan en una composición farmacéutica, en particular en una composición farmacéutica sólida, tal como por ejemplo una cápsula o una tableta, los excipientes y el ingrediente activo están en contacto cercano entre sí y esto puede tener un efecto sobre el grado y/o velocidad de la transformación de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina en 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina.

Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente farmacéutico activo N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, con una estabilidad mejorada o con una vida útil más larga. La vida útil de las composiciones de la presente invención es por lo menos 12 meses, por lo menos 18 meses, por lo menos 24 meses.

Los depuradores de formaldehído son compuestos que son capaces de absorber formaldehído. Los mismos incluyen compuestos que comprenden un centro de nitrógeno que es reactivo con formaldehído, de modo de formar uno o más enlaces reversibles o irreversibles entre el depurador de formaldehído y el

formaldehído. Por ejemplo, el depurador de formaldehído comprende uno o más átomos/centros de nitrógeno que son reactivos con el formaldehído para formar una base de Schiff imina que es capaz de posteriormente unirse con el formaldehído. Por ejemplo, el depurador de formaldehído comprende uno o más centros de nitrógeno que son reactivos con el formaldehído para formar uno o más anillos cíclicos de 5–8 miembros. El depurador de formaldehído comprende, preferiblemente, uno o más grupos amina o amida. Por ejemplo, el depurador de formaldehído puede ser un aminoácido, un azúcar amino, un compuesto alfa amina, o un conjugado o derivado de los mismos, o una mezcla de los mismos. El depurador de formaldehído puede comprender dos o más aminas y/o amidas.

Los depuradores de formaldehído incluyen, por ejemplo, glicina, alanina, serina, treonina, cisteína, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, lisina, ornitina, citrulina, taurina pirrolisina, histidina, aspartamo, prolina, triptófano, citrulina, pirrolisina, asparagina, glutamina, o un conjugado o una mezcla de los mismos; o, siempre que fuese posible, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un aspecto de la invención es el uso de un depurador de formaldehído, en una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica sólida, en particular una cápsula o una tableta, para aumentar la estabilidad, en particular la estabilidad química de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina contenida en la composición. La estabilidad, en particular la estabilidad química, es aumentada en comparación con una composición farmacéutica que no contiene depurador de formaldehído.

Un aspecto de la invención consiste en un método para estabilizar N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica sólida, tal como una cápsula o una tableta, que comprende agregar un depurador de formaldehído, a la composición.

Un aspecto de la invención es el uso de un depurador de formaldehído en una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica sólida, tal como una cápsula o una tableta, para evitar, posponer, ralentizar o disminuir la

transformación de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, contenida en la composición, en 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma.

Un aspecto de la invención es el uso de un depurador de formaldehído en una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica sólida, tal como una cápsula o una tableta, para evitar, posponer, ralentizar o disminuir la transformación de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina contenida en la composición en 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina.

Un aspecto de la invención es un método para evitar, posponer, ralentizar o disminuir la transformación de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma contenido en una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica sólida, tal como una cápsula o una tableta, en 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, que comprende agregar un depurador de formaldehído a la composición.

Un aspecto de la invención es un método para evitar, posponer, ralentizar o disminuir la transformación de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina contenida en una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica sólida, tal como una cápsula o una tableta, en 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, que comprende agregar un depurador de formaldehído a la composición.

Un aspecto de la invención es el uso de un depurador de formaldehído en una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica sólida, en particular una cápsula o una tableta, que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, para evitar, posponer, ralentizar o disminuir la formación de 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de

la misma, en la composición.

Un aspecto de la invención es el uso de un depurador de formaldehído en una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica sólida, en particular una cápsula o una tableta, que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, para evitar, posponer, ralentizar o disminuir la formación de 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina en la composición.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma; un depurador de formaldehído; y un portador farmacéuticamente aceptable; en particular una composición farmacéutica que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina; un depurador de formaldehído; y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica sólida, tal como una cápsula o una tableta, que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma; un depurador de formaldehído; y un portador farmacéuticamente aceptable; en particular una composición farmacéutica sólida, tal como una cápsula o una tableta, que comprende N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina; un depurador de formaldehído; y un portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención, comprenden entre 0-4 % p/p, o entre 0-3 % p/p, o entre 0-2 % p/p, o entre 0-1,5 % p/p, o entre 0-1 % p/p, o entre 0-0.5 % p/p, o entre 0-0.1 % p/p, o entre 0-0.05 % p/p de 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular entre 0-4 % p/p, o entre 0-3 % p/p, o entre 0-2 % p/p, o entre 0-1.5 % p/p, o entre 0-1 % p/p, o entre 0-0.5 % p/p, o entre 0-0.1 % p/p, o entre 0-0.05 % p/p de 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina.

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención son adecuadas para la administración oral, tal

como cápsulas o tabletas, en particular se prefiere para la administración oral, una composición farmacéutica en la forma de una tableta. En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención son adecuadas para la administración rectal. Las tabletas de la invención pueden ser producidas por técnicas convencionales de formación de tabletas junto con excipientes farmacéuticamente aceptables (portador farmacéuticamente aceptable) y con máquinas convencionales para la formación de tabletas. Como es conocido en la técnica, las mezclas de tabletas pueden ser granuladas en seco o granuladas en húmedo antes de la formación de las tabletas. Se apreciará que la persona experimentada en la técnica podrá reconocer el modo más apropiado de fabricar las composiciones de la presente invención.

Con el fin de facilitar el tragado de ese tipo de composición farmacéutica para la administración oral por un mamífero, en particular un humano, es ventajoso proporcionar a las composiciones, en particular a las tabletas, una forma apropiada.

Las tabletas o las cápsulas de la presente invención pueden ser adicionalmente recubiertas con una película, por ejemplo, para mejorar el sabor, para proporcionar un fácil tragado y un aspecto elegante. Los materiales de recubrimiento con películas poliméricas son conocidos en la técnica. Los recubrimientos con película preferidos son recubrimientos de película con base acuosa en oposición a los recubrimientos de película basados en solventes debido a que estos últimos pueden contener más vestigios de aldehídos. Un material de película preferido es el sistema de recubrimiento con película acuoso Opadry® II, por ejemplo, Opadry® II 85F, tal como Opadry® II 85F92209. Otros recubrimientos de película preferidos son recubrimientos de película con base acuosa que protege de la humedad del medioambiente, tal como Readilycoat® (por ejemplo Readilycoat® D), AquaPolish® MS, Opadry® amb, Opadry® amb II, los cuales son sistemas acuosos de recubrimiento con películas de barrera de humedad. Un recubrimiento con película preferido es Opadry® amb II, un recubrimiento de película barrera de la humedad de alto rendimiento el cual es un sistema de liberación inmediata basado en PVA, sin polietilenglicol.

En las tabletas de acuerdo con la invención, el recubrimiento de película en términos de peso preferiblemente representa aproximadamente 4 % (p/p) o menos del peso total de la tableta.

Para las cápsulas de acuerdo con la presente invención, se prefieren las cápsulas de hipromelosa (HPMC) con respecto a las cápsulas de gelatina.

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención, en particular en la forma de una cápsula o una

tableta, comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma.

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención, en particular en la forma de una cápsula o una tableta, comprenden entre 0.5 mg y 20 mg de equivalente de base, o entre 2 mg y 20 mg de equivalente de base, o entre 0.5 mg y 12 mg de equivalente de base, o entre 2 mg y 12 mg de equivalente de base, o entre 2 mg y 10 mg de equivalente de base, o entre 2 mg y 6 mg de equivalente de base, o 2 mg de equivalente de base, 3 mg de equivalente de base, 4 mg de equivalente de base, 5 mg de equivalente de base, 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma. En particular, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención comprenden 3 mg de equivalente de base, 4 mg de equivalente de base o 5 mg de equivalente de base de N-(3,5-imetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma.

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención, en particular en la forma de una cápsula o una tableta, comprenden entre 0.5 mg y 20 mg, o entre 2 mg y 20 mg, o entre 0.5 mg y 12 mg, o entre 2 mg y 12 mg, o entre 2 mg y 10 mg, o entre 2 mg y 6 mg, o 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg o 12 mg de base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En particular, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención comprenden 3 mg, 4 mg o 5 mg de base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En particular, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención comprenden 3 mg, 4 mg o 5 mg de base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina y entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 5 % p/p, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 3 % p/p, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 2% p/p, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1.5% p/p, o entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1% p/p de un depurador de formaldehído. En particular, las composiciones farmacéuticas como se describen en

la presente invención comprenden 3 mg, 4 mg o 5 mg de base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina y entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1.5% p/p o entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1% p/p de un depurador de formaldehído.

En un aspecto de la invención, más de una, por ejemplo, dos composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención pueden ser administradas a fin de obtener una dosis deseada, por ejemplo, una dosis diaria.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica como se describen en la presente invención, que comprende partículas de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, donde las partículas tienen un d^{50} de aproximadamente 1500 μm , de aproximadamente 1000 μm , de aproximadamente 500 μm , de aproximadamente 400 μm , de aproximadamente 250 μm , de aproximadamente 200 μm , de aproximadamente 150 μm , de aproximadamente 125 μm , de aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 95 μm , de aproximadamente 90 μm , de aproximadamente 85 μm , de aproximadamente 80 μm , de aproximadamente 75 μm , de aproximadamente 70 μm , de aproximadamente 65 μm , de aproximadamente 60 μm , de aproximadamente 55 μm , de aproximadamente 50 μm , de aproximadamente 45 μm , de aproximadamente 40 μm , de aproximadamente 35 μm , de aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 20 μm , de aproximadamente 15 μm , de aproximadamente 10 μm , de aproximadamente 5 μm . Preferiblemente, las partículas tienen un d^{50} de aproximadamente 125 μm , de aproximadamente 100 μm , de aproximadamente 95 μm , de aproximadamente 90 μm , de aproximadamente 85 μm , de aproximadamente 80 μm , de aproximadamente 75 μm , de aproximadamente 70 μm , de aproximadamente 65 μm , de aproximadamente 60 μm , de aproximadamente 55 μm , de aproximadamente 50 μm . Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica como se describen en la presente invención, que comprende partículas de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, donde las partículas tienen un d^{50} que está dentro del intervalo entre 5 μm y 1500 μm , o entre 5 μm y 1000 μm , o entre 5 μm y 500 μm , o entre 5 μm y 400 μm , o entre 5 μm y 250 μm , o entre 5 μm y 200 μm , o entre 5 μm y 150 μm , o entre 5 μm y 125 μm , o entre 5 μm y 100 μm , o entre 5 μm y 80 μm , o entre 5 μm y 75 μm , o entre 5 μm y 70 μm , o entre 5 μm y 65 μm , o entre 5 μm y 60 μm , o entre 5 μm y 55 μm , o entre 5 μm y 50 μm , o entre 5 μm y 45 μm , o entre 5 μm y 40 μm , o entre 5 μm y 35 μm , o entre 5 μm

y 30 μm , o entre 5 μm y 25 μm , o entre 5 μm y 20 μm , entre 5 μm y 15 μm , o entre 5 μm y 10 μm , o las partículas tienen un d^{50} que está dentro del intervalo entre 50 μm y 125 μm , o entre 50 μm y 100 μm o entre 50 μm y 75 μm .

En el presente contexto, el término d^{50} tiene su significado convencional como es conocido por la persona experimentada en la técnica y se puede medir mediante técnicas de medición del tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento por flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación fotónica, difracción láser o centrifugación de discos. El d^{50} mencionado en la presente invención puede estar relacionado con las distribuciones ponderadas por volumen de las partículas. En ese caso, por “un d^{50} de 50 μm ” se quiere indicar que por lo menos 50% de las partículas tiene un tamaño de partículas (por volumen o diámetro de una esfera equivalente) inferior a 50 μm . En forma similar, el tamaño de partícula del d^{50} puede estar relacionado con las distribuciones en peso numérico de las partículas. En ese caso, por “ d^{50} de 50 μm ” se quiere decir que por lo menos 50% del peso numérico de las partículas tiene un tamaño de partícula (por número) de menos de 50 μm . En particular, el d^{50} mencionado en la presente representa una distribución ponderada en volumen de las partículas, en particular medido en un instrumento Malvern Mastersizer 2000.

El tamaño de partícula puede ser un factor importante que determine la velocidad de la formación de las tabletas, las fuerzas de expulsión, capacidad de flujo y por lo tanto la capacidad de manufactura a gran escala de una composición en particular, y la calidad del producto final.

La cantidad de depurador de formaldehído en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención puede oscilar entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 10 % p/p, aproximadamente 0.1 y aproximadamente 5 % p/p, entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 3 % p/p, entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 2% p/p, entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1.5% p/p, entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 1% p/p, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 5 % p/p, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 3 % p/p, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 2% p/p, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1.5% p/p, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 1% p/p.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, en particular las cápsulas y/o tabletas, pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (portador farmacéuticamente aceptable) tales como desintegrantes, diluyentes, rellenos, aglutinantes, agentes amortiguadores, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, conservadores y

agentes similares. Algunos excipientes pueden servir múltiples propósitos.

Los desintegrantes adecuados son aquellos que tienen un coeficiente grande de expansión. Los ejemplos de los mismos son polímeros reticulados hidrofílicos, insolubles o pobremente solubles en agua tales como crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada) y croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica reticulada). La cantidad de desintegrante en las tabletas de acuerdo con la presente invención puede oscilar convenientemente entre aproximadamente 2.5 y aproximadamente 15 % p/p y preferiblemente oscila entre aproximadamente 2.5 y 7 % p/p, en particular puede oscilar entre aproximadamente 2.5 y 5 % p/p. Debido a que los desintegrantes, por su naturaleza, producen formulaciones de liberación sostenida cuando se emplean a granel, es ventajoso diluirlos con una sustancia inerte denominada un diluyente o relleno.

Puede utilizarse una variedad de materiales como diluyentes o rellenos. Los ejemplos son monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina Avicel™), celulosa microcristalina silificada), fosfato de calcio dibásico deshidratado o anhidro, y otros conocidos en la técnica, y las mezclas de los mismos (por ejemplo, mezcla deshidratada por aspersión de monohidrato de lactosa (75 %) con celulosa microcristalina (25 %) la cual está disponible en el mercado como Microcelac™). Se prefieren la celulosa microcristalina y el manitol. La cantidad total de diluyente o relleno en las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede oscilar convenientemente entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 95 % p/p y preferiblemente oscila entre aproximadamente 55 % y aproximadamente 95 % p/p, o entre aproximadamente 70 % y aproximadamente 95 % p/p, o entre aproximadamente 80% y aproximadamente 95% p/p, o entre aproximadamente 85 % y aproximadamente 95%.

Pueden emplearse lubricantes y agentes deslizantes en la manufactura de ciertas formas de dosificación, y en general se emplearán cuando se producen tabletas. Los ejemplos de lubricantes y agentes deslizantes son los aceites vegetales hidrogenados, por ejemplo, el aceite de semilla de algodón hidrogenado, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, lauril sulfato de magnesio, sílice coloidal, talco de sílice anhidro coloidal, mezclas de los mismos, y otros conocidos en la técnica. Los lubricantes interesantes son el estearato de magnesio, y las mezclas de estearato de magnesio con sílice coloidal, prefiriéndose el estearato de magnesio. Un agente deslizante preferido es la sílice anhidra coloidal.

Si están presentes, los agentes deslizantes en general comprenden entre 0.2

y 7.0 % p/p del peso total de la composición, en particular del 0.5 al 1.5% p/p, más en particular del 1 al 1.5% p/p.

Si están presentes, los lubricantes en general comprenden del 0.2 al 7.0 % p/p del peso total de la composición, en particular del 0.2 al 2 % p/p, o del 0.5 al 2% p/p, o del 0.5 al 1.75% p/p, o del 0.5 al 1.5% p/p.

Opcionalmente pueden emplearse aglutinantes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los aglutinantes adecuados son polímeros solubles en agua, tales como alquilcelulosas tales como metilcelulosa; hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa; hidroxialquil alquilcelulosas tales como hidroxietil metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa; carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa; sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa de sodio; carboxialquilalquilcelulosas tales como carboximetiletilcelulosa; ésteres de carboxialquilcelulosa; almidones; pectinas tales como carboximetilamilopectina de sodio; derivados de quitina tales como quitosano; di-, oligo- y polisacáridos tales como trehalosa, ciclodextrinas y los derivados de los mismos, ácido algínico, sales de metales alcalinos y de amonio de los mismos, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma de guar y goma de xantano; ácidos poliacrílicos y las sales de los mismos; ácidos polimetacrílicos, las sales y ésteres de los mismos, copolímeros de metacrilato; polivinilpirrolidona (PVP), polivinilalcohol (PVA) y los copolímeros de los mismos, por ejemplo PVP-VA. Preferiblemente, el polímero soluble en agua es una hidroxialquil alquilcelulosa, tal como por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa, por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa 15 cps.

Otros excipientes tales como agentes colorantes y pigmentos también pueden ser agregados a las composiciones de la invención. Los agentes colorantes y los pigmentos incluyen dióxido de titanio y tintes adecuados para alimentos. Un agente colorante o un pigmento es un ingrediente opcional en la formulación de la invención, pero cuando se utiliza el agente colorante puede estar presente en una cantidad de hasta 3.5 % p/p sobre la base del peso total de la composición.

Los saborizantes son opcionales en la composición y pueden ser seleccionados entre aceites saborizantes sintéticos y agentes aromáticos saborizantes o aceites naturales, extractos de hojas de plantas, flores, frutos y demás y las combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo. También son útiles como saborizantes la vainilla, aceite de citrus, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias frutales, incluyendo

manzana, banana, pera, durazno, frutilla, frambuesa, cereza, ciruela, ananá, damasco y demás. La cantidad de saborizante puede depender de una cantidad de factores incluyendo el efecto organoléptico deseado. En general, el saborizante estará presente en una cantidad entre aproximadamente 0 % y aproximadamente 3 % (p/p).

Otro objetivo de la invención consiste en proporcionar un proceso para preparar una composición farmacéutica como se describe en la presente invención, en particular en la forma de una tableta o una cápsula, caracterizado por el mezclado de un depurador de formaldehído, y N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, con un portador farmacéuticamente aceptable y la compresión de la mezcla para obtener tabletas o el llenado de la mezcla en cápsulas.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención, N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, como el ingrediente farmacéutico activo, se combina un depurador de formaldehído en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador el cual puede adoptar una amplia variedad de formas como se describen en la presente invención.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas con anterioridad en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación en el presente contexto se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, que se calcula que produce el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de las formas unitarias de dosificación son tabletas (incluyendo tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas de té, cucharas soperas y similares, y sus múltiplos segregados. Las formas preferidas son las tabletas y las cápsulas.

En un aspecto de la invención, N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la

base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, se administra o debe ser administrada por medio de las composiciones farmacéuticas de la presente invención en una cantidad suficiente para ejercer una actividad antitumoral.

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención comprenden la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina.

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular clorhidrato de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina.

La invención se refiere además a un paquete farmacéutico adecuado para la venta comercial que comprende un envase, una composición farmacéutica como se describen en la presente invención, y material escrito asociado con el envase.

Los envases que contienen una composición farmacéutica de la presente invención, por ejemplo, botellas, contienen opcionalmente un desecante. En un aspecto de la invención, los envases que contienen una composición farmacéutica de la presente invención, por ejemplo, botellas no contienen un desecante. En un aspecto de la invención los envases son botellas de HDPE. Los envases que contienen una composición farmacéutica de la presente invención comprenden o consisten en, preferiblemente, material libre de formaldehído, tal como por ejemplo papel de aluminio libre de formaldehído, por ejemplo, en el caso de los blísteres, por ejemplo, PVC con blísteres de papel de aluminio libre de aldehído o Aclar® con blísteres de papel de aluminio libre de aldehído.

En un aspecto de la invención, el envase es un envase resistente a los niños, por ejemplo, una botella con una tapa resistente a los niños o un blíster con un bolsillo resistente a los niños.

El término “aproximadamente” en el presente contexto en relación con un valor numérico tiene el propósito de tener su significado usual en el contexto del valor numérico. Donde resulte necesario, la palabra “aproximadamente” puede ser reemplazada por el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$. Todos los documentos citados en la presente son incorporados a la presente en su totalidad.

Sales o Solvatos Farmacéuticamente Aceptables

Las formas de sales de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina o de 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, son en general, sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables son descritos en Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

Las sales de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto parental que contiene un resto básico mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, Agosto 2002. En general, las sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con el ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se utilizan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las sales pueden existir como mono- o di-sales dependiendo del pKa del ácido del cual se forma la sal.

Las sales de adición de ácido pueden ser formadas con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, bencensulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etan-1,2-disulfónico, etansulfónico, 2-hidroxietansulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo (+)-L-láctico, ($\pm$)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ($\pm$)-DL-mandélico, metansulfónico, naftalensulfónico (por ejemplo naftalen-2-sulfónico), naftalen-1,5-disulfónico, 1-hidrox-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, pirúvico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, toluensulfónico (por ejemplo p-toluensulfónico), undecilénico y valérico, así como también aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste en sales formadas a partir de los ácidos

acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencensulfónico, toluensulfónico, metansulfónico (mesilato), etansulfónico, naftalensulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Otro grupo de sales de adición de ácido incluye a las sales formadas a partir de ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-Láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metansulfónico, sebácico, esteárico, succínico y tartárico.

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina o sales de la misma, y 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina o sales de los mismos, pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. En el presente contexto, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas solventes. Esta asociación física involucra grados variables de enlace iónico o covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas solventes en el reticulado cristalino del sólido cristalino. El término "solvato" tiene el propósito de abarcar tanto solvatos en fase de solución como los solvatos aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras se encuentran en solución.

Los solvatos son bien conocidos en la química farmacéutica. Los mismos pueden ser importantes para los procesos para la preparación de una sustancia (por ejemplo, en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia y a menudo son formados como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Una persona experimentada en la técnica puede determinar por medio de técnicas convencionales y de largo uso si se ha formado un hidrato u otro solvato mediante las condiciones de aislamiento o mediante las condiciones de purificación utilizadas para preparar un compuesto determinado. Los ejemplos de las técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés), calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de un solo cristal o difracción de polvo de rayos X) y RMN en Estado Sólido (SS-NMR, también conocido como Magic Angle Spinning

NMR o MAS-NMR). Las técnicas son en gran medida una parte del kit de herramientas analítico convencional del químico profesional como NMR, IR, HPLC y MS. Alternativamente, la persona experimentada en la técnica puede formar de manera deliberada un solvato utilizando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del solvente requerido para el solvato particular. A continuación, se pueden utilizar los métodos convencionales descritos con anterioridad, para establecer si se han formado solvatos. También son abarcados cualquiera de los complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como las ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos.

Adicionalmente, N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, o 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, pueden tener una o más formas polimorfas (cristalinas) o amorfas y como tales, tienen el propósito de estar incluidas en el alcance de la invención.

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, o 6,8-dimetoxi-4-(1-metiletil)-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento en particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , $^2\text{H}(\text{D})$, y $^3\text{H}(\text{T})$. Similarmente, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una modalidad de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Los compuestos son preferidos para uso terapéutico. Sin embargo, en otra modalidad, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen los radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Proteínas Tirosina Cinasa (PTK)

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma inhibe o modula la actividad de ciertas tirosina

cinasas, y por lo tanto las composiciones farmacéuticas de la presente invención serán útiles en el tratamiento o la profilaxis, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por esas tirosina cinasas, en particular FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos).

FGFR

La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés) de receptores de proteína tirosina cinasa (PTK, por sus siglas en inglés) regula diversas funciones fisiológicas incluyendo mitogénesis, curación de heridas, diferenciación celular y angiogénesis, y desarrollo. Tanto el crecimiento de células normales como malignas así como también la proliferación se ven afectados por los cambios en la concentración local de FGFs, moléculas de señalización extracelular las cuales actúan como factores autocrinos así como también paracrinos. El señalamiento de FGF autocrinos puede ser particularmente importante en la progresión de cánceres dependientes de la hormona esteroide a un estado independiente de la hormona. FGFs y sus receptores son expresados a niveles aumentados en diversos tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye con el fenotipo maligno. Además, una cantidad de oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores de factor de crecimiento, y existe la posibilidad de la activación aberrante de señalamiento dependiente de FGF en cáncer pancreático humano (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125:1 (105–117); Korc M. et al *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639–651)).

Los dos miembros prototípicos son el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (aFGF o FGF1) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF o FGF2), y hasta la fecha, se han identificado por lo menos veinte miembros de la familia FGF distintos. La respuesta celular a FGFs es transmitida por medio de cuatro tipos de receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) de proteína tirosina cinasa transmembrana de alta afinidad numerados del 1 al 4 (FGFR1 a FGFR4).

La disrupción de la ruta de FGFR1 debería afectar la proliferación de células tumorales puesto que esta cinasa es activada en muchos tipos tumorales además de en células endoteliales proliferantes. La sobreexpresión y activación de FGFR1 en la vasculatura asociada a tumores ha sugerido un rol para estas moléculas en la angiogénesis tumoral.

Un estudio reciente ha demostrado una vinculación entre la expresión de FGFR1 y la tumorigenicidad en Carcinomas Lobulares Clásicos (CLC, por sus siglas en inglés). CLCs representan 10–15% de todos los cánceres de mama y, en general, carecen expresión de p53 y Her2 reteniendo al mismo tiempo la expresión del

receptor de estrógenos. Se demostró una amplificación génica de 8p12–p11.2 en ~50% de los casos de CLC y se demostró que esto estaba asociado con un aumento de la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con siRNA dirigidos contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta ruta de señalamiento. El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de tejido blando pediátrico más común es probablemente el resultado de la proliferación anormal y diferenciación durante la miogénesis esquelética. FGFR1 es sobreexpresado en tumores primarios de rabdomiosarcoma y está asociado con la hipometilación de una isla 5' CpG y la expresión anormal de los genes AKT1, NOG, y BMP4. FGFR1 también ha sido vinculado con el cáncer pulmonar escamoso, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer pulmonar de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino.

El receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 tiene alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como también los ligandos del factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante el crecimiento y diferenciación de osteoblastos. Las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2, que conducen a alteraciones funcionales complejas, demostraron que inducen la osificación anormal de suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un mayor rol del señalamiento de FGFR en la formación ósea intramembranosa. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por la osificación de suturas craneales prematura, la mayoría de los casos están asociados con mutaciones puntuales que engendran un aumento de la función en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2. Además, la selección de mutaciones en pacientes con craneosinostosis sindrómicas indica que una cantidad de mutaciones recurrentes de FGFR2 representa formas severas del síndrome de Pfeiffer. Las mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en FGFR2.

Diversas anormalidades severas en el desarrollo esquelético humano, incluyendo los síndromes de Apert, Crouzon, Jackson–Weiss, Beare–Stevenson cutis gyrata, y Pfeiffer están asociadas con la aparición de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2. La mayoría de los casos, si no todos, del Síndrome de Pfeiffer (PS, por sus siglas en inglés) son también causados por mutación de novo del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2, y se ha demostrado recientemente que las mutaciones en el receptor del factor de

crecimiento de fibroblastos 2 rompen una de las reglas cardinales que gobiernan la especificidad de los ligandos. Básicamente, dos formas de corte y empalme mutantes del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de unirse a, y ser activadas por, ligandos de FGF atípicos. Esta pérdida de especificidad de ligando conduce al señalamiento aberrante y sugiere que los fenotipos severos de estos síndromes de enfermedad son el resultado de la activación dependiente de ligandos ectópica del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2.

Las aberraciones genéticas de la tirosina cinasa receptora FGFR3 tal como las translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales dan como resultado receptores FGFR3 ectópicamente expresados o desregulados, constitutivamente activos. Las anomalías están vinculadas a un subconjunto de mielomas múltiples y en carcinomas de vejiga, hepatocelular, carcinoma de células escamosas bucales y carcinomas de cuello uterino. Por lo tanto, los inhibidores de FGFR3 serían útiles en el tratamiento del mieloma múltiple, carcinomas de vejiga y de cuello uterino. FGFR3 es también sobreexpresado en el cáncer de vejiga, en particular en el cáncer de vejiga invasivo. FGFR3 es frecuentemente activado por mutación en carcinoma urotelial (UC, por sus siglas en inglés). El aumento de la expresión estaba asociado con mutación (85% de los tumores mutantes mostraron expresión de alto nivel) pero también el 42% de los tumores sin mutación detectable mostraron sobreexpresión, incluyendo muchos tumores invasivos de músculo. FGFR3 está también vinculado con cáncer de endometrio y de tiroides.

La sobreexpresión de FGFR4 ha sido vinculada con pobre prognosis tanto en carcinomas de próstata como de tiroides. Adicionalmente, un polimorfismo de línea germinal (Gly388Arg) está asociado con la incidencia en aumento de cánceres de pulmón, mama, colon, hígado (HCC) y próstata. Adicionalmente, se ha demostrado también que una forma truncada de FGFR4 (incluyendo el dominio de cinasa) está presente en el 40% de los tumores pituitarios pero no está presente en el tejido normal. Se ha observado sobreexpresión de FGFR4 en tumores de hígado, colon y pulmón. FGFR4 ha estado implicado en cáncer colorrectal y hepático donde la expresión de su ligando FGF19 es frecuentemente elevada. FGFR4 está también vinculado con astrocitomas, rabdomiosarcoma.

Las condiciones fibróticas son un problema médico importante que es el resultado de la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto ocurre en muchas enfermedades, incluyendo en la cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como también en el proceso natural de curación de las heridas. Los mecanismos de fibrosis patológica no son

comprendidos del todo pero se cree que son el resultado de las acciones de diversas citocinas (incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF's, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y factor de crecimiento beta de transformación. (TGF β , por sus siglas en inglés) involucrados en la proliferación de fibroblastos y en la deposición de proteínas extracelulares de matriz (incluyendo colágeno y fibronectina). Esto da como resultado la alteración de la estructura y función tisular y subsiguiente patología.

Una cantidad de estudios preclínicos han demostrado la regulación ascendente de los factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que TGF β 1 y PDGF están involucrados en el proceso fibrogénico y otros trabajos publicados sugieren la elevación de FGF's y consecuente aumento en la proliferación de fibroblastos, puede ser como respuesta a TGF β 1 elevado. El beneficio terapéutico potencial del direccionamiento hacia el mecanismo fibrótico en afecciones tales como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés) es sugerido por el efecto clínico reportado del agente antifibrótico pirfenidona. La fibrosis pulmonar idiopática (también denominada alveolitis fibrosante criptogénica) es una afección progresiva que involucra la cicatrización del pulmón. Gradualmente, los sacos de aire de los pulmones son reemplazados por tejido fibrótico, el cual se vuelve más grueso, lo que causa una pérdida irreversible de la capacidad del tejido de transferir oxígeno en el torrente sanguíneo. Los síntomas de la afección incluyen dificultad para respirar, tos seca crónica, fatiga, dolor de pecho y pérdida del apetito dando como resultado una pérdida rápida de peso. La afección es extremadamente seria con un 50% aproximadamente de mortalidad después de 5 años.

Como tales, las composiciones farmacéuticas de la presente invención serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir apoptosis en tumores, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por consiguiente, se anticipa que las composiciones farmacéuticas de la presente invención probarán su utilidad en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. En particular, los tumores con mutantes activadores de tirosina cinasas receptoras o regulación ascendente de tirosina cinasas receptoras pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes activadores de cualquiera de las isoformas de las RTKs específicas descritas en la presente también pueden encontrar que el tratamiento con las composiciones farmacéuticas de la presente invención es particularmente beneficioso, por ejemplo los pacientes con tumores, por ejemplo tumores de vejiga o cerebrales, con translocación de FGFR3–TACC3.

Actividad Biológica y Usos Terapéuticos

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención serán útiles para prevenir o tratar enfermedades o afecciones mediadas por las cinasas. Las referencias a la prevención o profilaxis o al tratamiento de un estado de enfermedad o afección tal como cáncer incluyen dentro de su alcance aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

En el presente contexto, el término “modulación”, aplicado a la actividad de una cinasa, tiene el propósito de definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína cinasa. Por lo tanto, la modulación abarca los cambios fisiológicos que producen un aumento o disminución en la actividad relevante de proteína cinasa. En este último caso, la modulación puede ser descrita como “inhibición”. La modulación puede surgir en forma directa o indirecta, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, incluyendo por ejemplo en el nivel de la expresión genética (incluyendo por ejemplo transcripción, traducción y/o modificación postranslacional), en el nivel de expresión de genes que codifican elementos reguladores los cuales actúan en forma directa o indirecta sobre los niveles de actividad de cinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar la expresión elevada/suprimida o la sobreexpresión o la expresión insuficiente de una cinasa, incluyendo la amplificación genética (es decir, múltiples copias de genes) y/o aumento o disminución de la expresión por un efecto transcripcional, así como también hiper– (o hipo–)actividad y (des)activación de la(s) proteína cinasa(s) (incluyendo la (des)activación) mediante mutacion(es). Los términos “modulado”, “modulador” y “modulan” deben ser interpretados concordantemente.

En el presente contexto, el término “mediado”, como se utiliza por ejemplo en conjunto con una cinasa como se describe en la presente invención (y aplicado por ejemplo a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) tiene el propósito de operar de manera limitativa de modo que los diversos procesos, enfermedades, estados, afecciones, tratamientos e intervenciones a los cuales se aplica el término son aquellos en los cuales la cinasa juega un rol biológico. En los casos en que el término se aplica a una enfermedad, estado o afección, el rol biológico que cumple una cinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o afección (o su etiología o progreso). Por lo tanto, la actividad de cinasa (y en particular los niveles aberrantes de la actividad de cinasa, por ejemplo la sobreexpresión de cinasa) no necesariamente deben ser la causa próxima de la enfermedad, estado o afección: más bien se contempla que las

enfermedades, estados o afecciones mediados por cinasa, incluyen aquellos que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en donde la cinasa en cuestión está involucrada solo parcialmente. En los casos en que el término se aplica al tratamiento, profilaxis o intervención, el rol que cumple la cinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la operación del tratamiento, profilaxis o resultado de la intervención. Por consiguiente, un estado de enfermedad o afección mediado por una cinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier fármaco o tratamiento para el cáncer en particular.

Por consiguiente, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma inhibe o modula la actividad de ciertas proteína tirosina cinasas, en particular FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos). El mismo es un inhibidor selectivo de pan-FGFR (inhibidor de FGFR1, 2, 3 y 4).

Como consecuencia de la actividad en la modulación o inhibición de FGFR por N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, las composiciones farmacéuticas de la presente invención serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de neoplasias, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que las composiciones farmacéuticas de la presente invención resultarán útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las cuales existe un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación.

Los tumores particulares con mutantes activadores o regulación ascendente o sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 pueden ser particularmente sensibles a las composiciones farmacéuticas de la presente invención y por lo tanto los pacientes según lo descrito en esta invención con los tumores particulares también pueden encontrar al tratamiento con las composiciones farmacéuticas de la presente invención particularmente beneficioso. Puede preferirse que el tratamiento esté relacionado con, o dirigido a, una forma mutada de una de las tirosina cinasas receptoras, tal como se describe en la presente. El diagnóstico de tumores con las mutaciones podría realizarse utilizando técnicas conocidas por una persona experimentada en la

técnica y como se describen en la presente invención tal como RTPCR y FISH.

Los ejemplos de cánceres los cuales pueden ser tratados (o inhibidos) incluyen, aunque no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, cáncer pulmonar escamoso), cáncer de esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), estómago, gastrointestinal (también conocido como gástrico) (por ejemplo tumores estromales gastrointestinales), cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata, o piel (por ejemplo carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberans); cáncer de glándulas pituitarias, un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (por ejemplo linfoma de células B grandes difusas), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo leucemias, leucemias mielogenosas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus siglas en inglés), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimal (por ejemplo sarcoma de Ewing), por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; queratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi. En particular, cáncer pulmonar escamoso, cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer pulmonar de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, cáncer de cuello uterino, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer urotelial, cáncer de colon, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas pituitarias.

El cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) abarca NSCLC avanzado y refractario.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede deberse al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. Con respecto a esto, las referencias a mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible a bortezomib o mieloma múltiple refractario. Similarmente,

las referencias a leucemia mielogenosa crónica incluyen leucemia mielogenosa crónica sensible a imitanib y leucemia mielogenosa crónica refractaria. La leucemia mielogenosa crónica es también conocida como leucemia mieloide crónica, leucemia granulocítica crónica o CML. Asimismo, la leucemia mielogenosa aguda es también denominada leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda o AML.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anormal ya sea premalignas o estables tales como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD"s, por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las cuales se producen células en exceso. Están relacionadas con, y pueden evolucionar en, síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Un trastorno hematológico adicional es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de células Killer naturales.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse para tratar el cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico) por ejemplo tumores estromales gastrointestinales. El cáncer gastrointestinal se refiere a afecciones malignas del tracto gastrointestinal, que incluyen el esófago, estómago, hígado, sistema biliar, páncreas, intestinos, y ano.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, los usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o afección que comprende el crecimiento anormal de las células, la enfermedad o afección que comprende el crecimiento anormal de las células en una modalidad es un cáncer.

Los subconjuntos particulares de cánceres incluyen mieloma múltiple, carcinomas de vejiga, cuello uterino, próstata y tiroides, cáncer de pulmón, mama y colon.

Un subconjunto adicional de cánceres incluye mieloma múltiple, carcinoma de vejiga, hepatocelular, carcinoma de células escamosas y carcinomas de cuello uterino.

Un subconjunto adicional de cánceres incluye cáncer hepatocelular que alberga amplificación o sobreexpresión de FGF19. Un aspecto de la invención es un método para tratar el cáncer hepatocelular en un paciente que alberga amplificación o sobreexpresión de FGF19 que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Un subconjunto de cáncer incluye colangiocarcinoma, en particular

colangiocarcinoma con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

Un subconjunto de cáncer incluye NSCLC avanzado o refractario, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, cáncer urotelial, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico y colangiocarcinoma, en particular NSCLC avanzado o refractario, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, cáncer urotelial, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico y colangiocarcinoma con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

Un subconjunto de cáncer incluye cáncer urotelial metastásico o quirúrgicamente no resecables, en particular cáncer urotelial metastásico o quirúrgicamente no resecables con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

Un subconjunto de cáncer incluye cáncer urotelial, en particular cáncer urotelial con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

Un subconjunto de cáncer incluye cáncer de vejiga no musculo-invasivo, en particular cáncer de vejiga no musculo-invasivo con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

Un subconjunto de cáncer incluye cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer pulmonar escamoso y cáncer pulmonar no escamoso, en particular cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer pulmonar escamoso y cáncer pulmonar no escamoso con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

Un subconjunto de cáncer incluye sarcoma, por ejemplo rabdomiosarcoma, en particular sarcoma, por ejemplo rabdomiosarcoma, con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención del cáncer de mama en particular Carcinomas Lobulares Clásicos (CLC).

Como el compuesto en las composiciones farmacéuticas de la presente invención tiene actividad de FGFR4 las composiciones farmacéuticas de la presente invención también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata y de las glándulas pituitarias, o serán útiles en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC; cáncer hepatocelular) o cáncer de pulmón.

En particular las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son

útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer mamario, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, y carcinoma de células escamosas oral.

Otros subconjuntos de cáncer son mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer mamario, cáncer colorrectal y carcinomas de tiroides.

En particular las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en el tratamiento del mieloma múltiple (en particular mieloma múltiple con translocación t(4;14) o sobreexpresión de FGFR3), cáncer de próstata (carcinomas de próstata refractarios hormonales), cáncer de endometrio (en particular tumores endometriales con mutaciones activadoras en FGFR2) y cáncer mamario (en particular cáncer mamario lobular).

En particular las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en el tratamiento de carcinomas lobulares tales como CLC (Carcinoma lobular clásico).

Como el compuesto en las composiciones farmacéuticas de la presente invención tiene actividad contra FGFR3 las composiciones farmacéuticas de la presente invención serán útiles en el tratamiento del mieloma múltiple y en el cáncer de vejiga.

En particular, las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen actividad contra tumores con translocación FGFR3–TACC3, en particular tumores de vejiga o cerebro o uroteliales con translocación de FGFR3–TACC3.

En particular las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para el tratamiento de mieloma múltiple positivo a translocación t(4;14).

En una modalidad las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del sarcoma. En una modalidad las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer de pulmón, por ejemplo carcinoma de células escamosas.

Como el compuesto en las composiciones farmacéuticas de la presente invención tiene actividad contra FGFR2 las composiciones farmacéuticas de la presente invención serán útiles en el tratamiento de los cánceres de endometrio, ovario, gástrico, hepatocelular, uterino, de cuello uterino y colorrectal. FGFR2 es sobreexpresado en el cáncer de ovario epitelial, por lo tanto las composiciones de la invención pueden ser específicamente útiles para tratar el cáncer de ovario tal como el cáncer de ovario epitelial.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención

pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer de pulmón, en particular NSCLC, carcinoma de células escamosas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer mamario, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer urotelial metastásico o quirúrgicamente no resecable, en particular cáncer urotelial metastásico o quirúrgicamente no resecable con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer urotelial, en particular cáncer urotelial con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer no músculo-invasivo de vejiga, en particular cáncer no músculo-invasivo de vejiga con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer pulmonar escamoso y cáncer pulmonar no escamoso, en particular cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer pulmonar escamoso y cáncer pulmonar no escamoso con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del sarcoma, por ejemplo rabdomiosarcoma, en particular sarcoma, por ejemplo rabdomiosarcoma, con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de NSCLC avanzado o refractario, cáncer mamario, glioblastoma multiforme, cáncer urotelial, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico y colangiocarcinoma, en particular NSCLC avanzado o refractario, cáncer mamario, glioblastoma multiforme, cáncer urotelial, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico y colangiocarcinoma con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de colangiocarcinoma, en particular colangiocarcinoma con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones

y/o mutaciones).

Los cánceres pueden ser cánceres los cuales son sensibles a la inhibición de cualquiera o más de FGFRs seleccionados entre FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, por ejemplo, uno o más FGFRs seleccionados entre FGFR1, FGFR2 o FGFR3.

Se puede determinar si un cáncer en particular es uno sensible a la inhibición del señalamiento de FGFR o no por medio de un ensayo de crecimiento celular según lo expuesto más adelante o mediante un método según lo expuesto en la sección encabezada "Métodos de Diagnóstico".

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención de cánceres de un tipo asociado con o caracterizado por la presencia de niveles elevados de FGFR.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población adulta. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población pediátrica. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población geriátrica.

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas son administradas en forma diaria continua, con preferencia una vez al día. Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente la composición comprende base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En un aspecto, la dosis diaria administrada en forma diaria continua, es 6 mg u 8 mg de base.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención es un método para la profilaxis de cáncer en un sujeto, en particular un humano, o un método para tratar un cáncer en un paciente, en particular un humano, que comprende administrar al sujeto o al paciente una composición farmacéutica como se describe en la presente invención diariamente, preferiblemente todos los días una vez por día. Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de

base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente, la composición comprende base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En un aspecto, la dosis diaria administrada en forma diaria continua, es 6 mg o 8 mg de base.

Un aspecto de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica como se describe en la presente invención para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, en particular para el tratamiento del cáncer, donde el medicamento es administrado o debe ser administrado diariamente. Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente la composición comprende base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En un aspecto, la dosis diaria administrada en forma diaria continua, es 6 mg u 8 mg de base.

Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica como se describe en la presente invención para utilizar en la profilaxis o en el tratamiento del cáncer, en particular en el tratamiento del cáncer, donde la composición es administrada o debe ser administrada diariamente. Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente la composición comprende base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En un aspecto, la dosis diaria administrada en forma diaria continua, es 6 mg u 8 mg de base.

En un aspecto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas son administradas en un programa de dosificación intermitente, preferiblemente un

número de días consecutivos con administración diaria de las composiciones farmacéuticas de la presente invención seguido por una cantidad de días en los que no se administra la composición (período libre del fármaco). Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente la composición comprende base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina.

Un programa de dosificación intermitente de la presente invención es la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención diariamente durante 3 semanas (3 semanas de toma; 21 días consecutivos de administración del fármaco) seguido por 1 semana en la cual no se administra la composición (1 semana de pausa; 7 días consecutivos de período libre de fármaco). Luego se repite el ciclo. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es un método para la profilaxis de cáncer en un sujeto, en particular un humano, o un método para tratar un cáncer en un paciente, en particular un humano, que comprende administrar al sujeto o al paciente una composición farmacéutica como se describe en la presente invención en un programa de dosificación intermitente.

Un aspecto de la invención es un método para la profilaxis del cáncer en un sujeto, en particular un humano, o un método para tratar un cáncer en un paciente con cáncer, en particular un humano, que comprende administrar al sujeto o al paciente una composición de la presente invención diariamente durante 3 semanas (3 semanas de toma), seguido por 1 semana de pausa y repitiendo este ciclo de 3 semanas de toma, 1 semana de pausa. Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente la composición comprende base de N-(3,5-

dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En particular, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma es 6 mg de equivalente de base, más en particular 6 mg de equivalente de base una vez al día durante 3 semanas, seguido por 1 semana de pausa (sin administración de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma).

Un programa de dosificación intermitente de la presente invención es la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma; 7 días consecutivos de administración del fármaco) seguido por 1 semana en la cual no se administra la composición (1 semana de pausa; 7 días consecutivos de período libre del fármaco). Luego se repite el ciclo.

Un aspecto de la invención es un método para la profilaxis del cáncer en un sujeto o un método para tratar un cáncer en un paciente con cáncer que comprende administrar al sujeto o al paciente una composición de la presente invención diariamente durante 1 semana (1 semana de toma), seguido por 1 semana de pausa y repitiendo este ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa. Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es de 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente la composición comprende base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En particular, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma es 10 mg o 12 mg de equivalente de base, más en particular 10 mg de equivalente de base una vez al día durante 1 semana, seguido por 1 semana de pausa (sin administración de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma).

Un aspecto de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica como se describe en la presente invención para la manufactura de un

medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, en particular para el tratamiento de cáncer, donde el medicamento es administrado o debe ser administrado diariamente durante 3 semanas (3 semanas de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde el ciclo de 3 semanas de toma, 1 semana de pausa se repite. Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente la composición comprende base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En particular, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma es de 6 mg de equivalente de base, más en particular 6 mg de equivalente de base una vez al día durante 3 semanas, seguido por 1 semana de pausa (sin administración de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma).

Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica como se describe en la presente invención para utilizar en la profilaxis o en el tratamiento del cáncer, en particular en el tratamiento del cáncer, donde la composición es administrada o debe ser administrada diariamente durante 3 semanas (3 semanas de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde el ciclo de 3 semanas de toma, 1 semana de pausa se repite. Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es de 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente la composición comprende base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En particular, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-

6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma es de 6 mg de equivalente de base, más en particular 6 mg de equivalente de base una vez al día durante 3 semanas, seguido por 1 semana de pausa (sin administración de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma).

Un aspecto de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica como se describe en la presente invención para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer, en particular para el tratamiento de un cáncer, donde el medicamento es administrado o debe ser administrado diariamente durante 1 semana (1 semana de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa. Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es de 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente la composición comprende base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En particular, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma es de 10 mg o 12 mg de equivalente de base, más en particular 10 mg de equivalente de base una vez al día durante 1 semana, seguido por 1 semana de pausa (sin administración de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma).

Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica como se describe en la presente invención para utilizar en la profilaxis o en el tratamiento del cáncer, en particular en el tratamiento del cáncer, donde la composición es administrada o debe ser administrada diariamente durante 1 semana (1 semana de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa. Preferiblemente, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la

misma o un solvato de la misma oscila entre 6 y 12 mg de equivalente de base, o es de 6 mg de equivalente de base, 7 mg de equivalente de base, 8 mg de equivalente de base, 9 mg de equivalente de base, 10 mg de equivalente de base, 11 mg de equivalente de base o 12 mg de equivalente de base. La dosis diaria es preferiblemente administrada una vez al día. Preferiblemente la composición comprende base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina. En particular, la dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma es de 10 mg o 12 mg de equivalente de base, más en particular 10 mg de equivalente de base una vez al día durante 1 semana, seguido por 1 semana de pausa (sin administración de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma).

La dosis diaria de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma puede ser administrada por medio de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, o por medio de más de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Estas más de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención pueden ser administradas por separado, en forma simultánea o consecutiva.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxias o el tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer urotelial metastásico o quirúrgicamente no resecable, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 6 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer urotelial metastásico o quirúrgicamente no resecable, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde 8 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la

base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, se administra o debe administrarse diariamente, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer urotelial, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde 6 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, se administra o debe administrarse diariamente, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer urotelial, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde 8 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, se administra o debe administrarse diariamente, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer pulmonar escamoso y cáncer pulmonar no escamoso, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 6 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC),

cáncer pulmonar escamoso y cáncer pulmonar no escamoso, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 8 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de NSCLC avanzado o refractario, cáncer mamario, glioblastoma multiforme, cáncer urotelial, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico y colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 9 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de NSCLC avanzado o refractario, cáncer mamario, glioblastoma multiforme, cáncer urotelial, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico y colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 6 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de NSCLC avanzado o refractario, cáncer mamario, glioblastoma multiforme, cáncer urotelial, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico y colangiocarcinoma, en particular con

alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 8 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 9 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 6 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 8 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la

presente invención.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer urotelial metastásico o quirúrgicamente no resecable, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 10 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer urotelial metastásico o quirúrgicamente no resecable, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 12 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer urotelial metastásico o quirúrgicamente no resecable, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 6 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 3 semanas (3 semanas de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 3 semanas de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer urotelial, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 10 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer urotelial, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 12 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer urotelial, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 6 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 3 semanas (3 semanas de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 3 semanas de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en

particular el tratamiento, del cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer pulmonar escamoso y del cáncer pulmonar no escamoso, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 10 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer pulmonar escamoso y del cáncer pulmonar no escamoso, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 12 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular la base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), cáncer pulmonar escamoso y del cáncer pulmonar no escamoso, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 6 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 3 semanas (3 semanas de toma), seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 3

semanas de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de NSCLC avanzado o refractario, cáncer mamario, glioblastoma multiforme, cáncer urotelial, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico y colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 10 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma) seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, del NSCLC avanzado o refractario, cáncer mamario, glioblastoma multiforme, cáncer urotelial, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico y colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 12 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma) seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, del NSCLC avanzado o refractario, cáncer mamario, glioblastoma multiforme, cáncer urotelial, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico y colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 6 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en

particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 3 semanas (3 semanas de toma) seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 3 semanas de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 10 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma) seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 12 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 1 semana (1 semana de toma) seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 1 semana de toma, 1 semana de pausa.

Un aspecto de la presente invención es la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de colangiocarcinoma, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones), donde se administran o deben administrarse diariamente 6 mg de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, en particular base de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-

il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, en particular una vez al día, como una o más, en particular más de una, composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención durante 3 semanas (3 semanas de toma) seguido por 1 semana de pausa (sin administración del medicamento) y donde se repite el ciclo de 3 semanas de toma, 1 semana de pausa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser utilizadas en combinación con otros agentes anticancerígenos. Por ejemplo, puede resultar beneficioso combinar las composiciones farmacéuticas de la presente invención con otro agente el cual actúa por medio de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular tratando de ese modo diferentes rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Los ejemplos de las combinaciones son expuestos a continuación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para tratar otras afecciones que son el resultado de trastornos en la proliferación tales como diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo II, enfermedades autoinmunes, traumatismo de la cabeza, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de las neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick por ejemplo enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

Un subgrupo de estados de enfermedad y afecciones donde las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y curación de las heridas.

También se sabe que FGFR juega un rol en la apoptosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y transcripción y por lo tanto las composiciones farmacéuticas de la presente invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades que no son cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus sistémico eritematoso, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad con eccemas, asma, EPOC, rinitis, y enfermedad del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, infartos de miocardio asociados con

lesión isquémica, accidente cerebrovascular y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor causado por cáncer.

Adicionalmente, las mutaciones de FGFR2 están asociadas con diversas anormalidades severas en el desarrollo esquelético humano y por lo tanto las composiciones farmacéuticas de la presente invención podrían ser útiles en el tratamiento de anormalidades en el desarrollo esquelético humano, incluyendo osificación anormal de suturas craneales (craneosinostosis), síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson–Weiss, síndrome de Beare–Stevenson cutis gyrate, y síndrome de Pfeiffer.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades esqueléticas. Las enfermedades esqueléticas particulares son acondroplasia o enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención en patologías en las cuales la fibrosis progresiva es un síntoma. Las afecciones fibróticas en las cuales las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de las mismas incluyen enfermedades que exhiben deposición anormal o excesiva de tejido fibroso por ejemplo en cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como también el proceso natural de curación de heridas. En particular las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la fibrosis pulmonar en particular en la fibrosis pulmonar idiopática.

La sobreexpresión y activación de FGFR en la vasculatura asociada a tumores también ha sugerido un rol para las composiciones farmacéuticas de la presente invención en la prevención o disrupción de la iniciación de la angiogénesis tumoral. En particular, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, metástasis, leucemia tal como CLL, enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad en particular la forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías proliferativas isquémicas tales como retinopatía de premadurez (ROP, por sus signos en inglés) y retinopatía diabética, artritis reumatoide y hemangioma.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas las cuales pueden ser

útiles para prevenir o tratar, en particular para tratar estados de enfermedad o afecciones mediados por FGFR cinasas.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para utilizar en la profilaxis o tratamiento, en particular en el tratamiento, de un estado de enfermedad o afección mediado por una FGFR cinasa.

Por lo tanto, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia de cáncer. Por lo tanto, en una modalidad adicional, se proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente invención para utilizar en la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer. En una modalidad, la composición farmacéutica según lo definido en esta invención es para utilizar en la profilaxis o tratamiento del cáncer dependiente de FGFR. En una modalidad, la composición farmacéutica según lo definido en la presente es para utilizar en la profilaxis o tratamiento de cáncer mediado por FGFR cinasas.

Por consiguiente, la invención proporciona inter alia:

- Un método para la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediado por una FGFR cinasa, el método comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica según lo definido en la presente.
- Un método para la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o afección como se describe en la presente invención, el método comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica según lo definido en la presente.
- Un método para la profilaxis o tratamiento de cáncer, el método comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica según lo definido en la presente.
- Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o afección mediado por una FGFR cinasa, el método comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica según lo definido en la presente.
- Un método para inhibir una FGFR cinasa, método que comprende contactar la cinasa con una composición farmacéutica inhibidora de cinasa según lo definido en la presente.
- Un método para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR cinasa usando una composición farmacéutica según lo definido en la presente.
- Una composición farmacéutica según lo definido en la presente para

utilizar para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR cinasa.

- Una composición farmacéutica según lo definido en la presente para utilizar en la profilaxis o tratamiento de cáncer, en particular el tratamiento de cáncer.

- Una composición farmacéutica según lo definido en la presente para utilizar para modular (por ejemplo inhibir) FGFR.

- El uso de una composición farmacéutica según lo definido en la presente para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o afección mediado por una FGFR cinasa, la composición farmacéutica según lo definido en la presente.

- El uso de una composición farmacéutica según lo definido en la presente para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o afección como se describe en la presente invención.

- El uso de una composición farmacéutica según lo definido en la presente para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento, en particular el tratamiento, de cáncer.

- El uso de una composición farmacéutica según lo definido en la presente para la manufactura de un medicamento para modular (por ejemplo inhibir) la actividad de FGFR.

- Uso de una composición farmacéutica según lo definido en la presente en la manufactura de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR cinasa.

- El uso de una composición farmacéutica según lo definido en la presente para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección que se caracteriza por la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

- El uso de una composición farmacéutica según lo definido en la presente para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer aquel que se caracteriza por la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

- El uso de una composición farmacéutica según lo definido en la presente para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una aberración genética de FGFR3 cinasa.

- El uso de una composición farmacéutica según lo definido en la presente para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento del cáncer en un paciente quien ha sido diagnosticado como formando parte de una

subpoblación que posee una aberración genética de FGFR3 cinasa.

- Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), el método que comprende la administración de una composición farmacéutica según lo definido en la presente.

- Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), el método comprende administrar una composición farmacéutica según lo definido en la presente.

- Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) cáncer en un paciente que sufre de o que se sospecha que padece cáncer; método que comprende (i) someter a un paciente a un ensayo de diagnóstico para determinar si el paciente posee una aberración genética del gen FGFR3; y (ii) donde el paciente posee la variante, luego administrar al paciente una composición farmacéutica según lo definido en la presente que tiene actividad inhibidora de FGFR3 cinasa.

- Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) un estado de enfermedad o afección caracterizada por la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); el método comprende (i) someter a un paciente a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación ascendente de una FGFR cinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) donde el ensayo de diagnóstico es indicativo de la regulación ascendente de una FGFR cinasa, luego administrar al paciente una composición farmacéutica según lo definido en la presente que tiene actividad inhibidora de FGFR cinasa.

- Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) un estado de enfermedad o afección caracterizado por una mutación, translocación, fusión de FGFR, en particular una mutación, translocación, fusión de FGFR2 o FGFR3; el método comprende (i) someter a un paciente a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de una mutación, translocación, fusión de FGFR, en particular una mutación, translocación, fusión de FGFR2 o FGFR3, y (ii) donde el ensayo de diagnóstico es indicativo de una mutación, translocación, fusión de FGFR, en particular una mutación, translocación, fusión de FGFR2 o FGFR3, luego administrar al paciente una composición farmacéutica según lo definido en la presente que tiene actividad inhibidora de FGFR cinasa.

En una modalidad, la enfermedad mediada por FGFR cinasas es una enfermedad relacionada con oncología (por ejemplo cáncer). En una modalidad, la

enfermedad mediada por FGFR cinasas es una enfermedad no relacionada con oncología (por ejemplo cualquier enfermedad descrita en la presente excluyendo el cáncer). En una modalidad la enfermedad mediada por FGFR cinasas es una afección descrita en la presente invención. En una modalidad la enfermedad mediada por FGFR cinasas es una afección esquelética descrita en la presente invención. Las anomalías particulares en el desarrollo esquelético humano, incluyen osificación anormal de suturas craneales (craneosinostosis), síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson–Weiss, síndrome de Beare–Stevenson cutis gyrate, síndrome de Pfeiffer, acondroplasia y enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Cinasas Mutadas

Pueden surgir mutaciones de cinasas resistentes a fármacos en poblaciones de pacientes tratadas con inhibidores de cinasas. Estas aparecen, en parte, en las regiones de la proteína que se unen a, o interactúan con, el inhibidor particular utilizado en terapia. Las mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor de unirse a, e inhibir, la cinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácidos los cuales interactúan con el inhibidor o son importantes para respaldar la unión del inhibidor al objetivo. Un inhibidor que se une a una cinasa objetivo sin requerir la interacción con el residuo de aminoácido mutado probablemente no será afectado por la mutación y seguirá siendo un inhibidor eficaz de la enzima.

Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGFR2, Ser167Pro en el exón IIIa y una mutación de sitio de corte y empalme 940–2A–G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de línea germinal que causan los síndromes de craneosinostosis y se observaron en 13% de los tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Además, se observaron mutaciones activadoras en FGFR3 en 5% de las muestras de pacientes ensayadas y la sobreexpresión de FGFRs ha sido correlacionada con una prognosis pobre en este grupo de pacientes.

Adicionalmente, existen translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que han sido observadas en FGFR que dan origen a estados biológicos de aumento de la función, sobreexpresados, o constitutivamente activos.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se podrían aplicar particularmente en relación con cánceres los cuales expresan un objetivo molecular mutado tal como FGFR. El diagnóstico de tumores con las

mutaciones podría ser realizado utilizando técnicas conocidas por una persona experimentada en la técnica y como se describen en la presente invención tales como RTPCR y FISH.

Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo treonina conservado en el sitio de unión de ATP de FGFR darían como resultado resistencia al inhibidor. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 lo cual corresponde a mutaciones previamente informadas encontradas en Abl (T315) y EGFR (T766) que han demostrado conferir resistencia a inhibidores selectivos. Los datos del ensayo para FGFR1 V561M mostraron que esta mutación confirió resistencia a un inhibidor de tirosina cinasa en comparación con el tipo salvaje.

Métodos de Diagnóstico

Con anterioridad a la administración de una composición farmacéutica de la presente invención, un paciente puede ser seleccionado para determinar si la enfermedad o afección que parece o puede estar padeciendo el paciente es una enfermedad o afección susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR.

Por ejemplo, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, que padece el paciente o puede estar padeciendo, es una enfermedad o afección que conduce a la regulación ascendente de los niveles o actividad de FGFR o sensibilización de una ruta a la actividad normal de FGFR, o a la regulación ascendente de estas rutas de señalización del factor de crecimiento tales como niveles de ligandos del factor de crecimiento o actividad de ligandos del factor de crecimiento o a la regulación ascendente de una ruta bioquímica corriente debajo de la activación del FGFR.

Los ejemplos de las anomalías que dan como resultado la activación o sensibilización de la señal de FGFR incluyen pérdida de, o inhibición de rutas apoptóticas, regulación ascendente de los receptores o ligandos, o presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo variantes de PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o regulación ascendente, en particular sobre expresión de FGFR1, o mutantes de aumento de función de FGFR2 o FGFR3 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de FGFR.

Por ejemplo, se han identificado en una cantidad de afecciones, mutaciones puntuales que engendran aumento de la función en FGFR2. En particular, se han identificado mutaciones de activación en FGFR2 en el 10% de los tumores de

endometrio.

Además, se han identificado aberraciones genéticas de la tirosina cinasa receptora FGFR3 tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que dan como resultado receptores FGFR3 ectópicamente expresados o desregulados, constitutivamente activos, y están vinculados con un subconjunto de mieloma múltiples, carcinomas de vejiga y de cuello uterino. Se ha identificado una mutación en particular T674I del receptor del PDGF en pacientes tratados con imatinib. Adicionalmente, se demostró una amplificación genética de 8p12–p11.2 en ~50% de los casos de cáncer mamario lobular (CLC) y se demostró que esto estaba asociado con un aumento de la expresión de FGFR1. Estudios preliminares con siRNA dirigidos contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta ruta de señalamiento.

Alternativamente, se puede analizar una muestra biológica tomada de un paciente para determinar la pérdida de un regulador negativo o supresor de FGFR. En el presente contexto, el término “pérdida” abarca la supresión de un gen que codifica al regulador o supresor, la truncación del gen (por ejemplo por mutación), la truncación del producto transcrito del gen, o la inactivación del producto transcrito (por ejemplo por mutación puntual) o secuestro mediante otro producto genético.

El término regulación ascendente incluye la expresión elevada o sobreexpresión, incluyendo la amplificación genética (es decir, múltiples copias genéticas) y aumento de la expresión mediante un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones. Por lo tanto, el paciente puede ser sometido a un ensayo de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación ascendente del FGFR. El término diagnóstico incluye selección. Por marcador incluimos marcadores genéticos incluyendo, por ejemplo, la medición de la composición del ADN para identificar mutaciones del FGFR. El término marcador incluye además marcadores los cuales son característicos de la regulación ascendente de FGFR, incluyendo la actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado enzimático (por ejemplo fosforilado o no) y niveles de ARNm de las proteínas antes mencionadas.

Los ensayos y selecciones de diagnóstico se llevan a cabo, en general, sobre una muestra biológica seleccionada entre muestras de biopsias tumorales, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales circulantes), biopsias de materia fecal, biopsia u orina.

Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y regulación ascendente de proteínas son conocidos por una persona experimentada en la

técnica. Los métodos de selección podrían incluir, entre otros, métodos estándares tales como reacción en cadena de la polimerasa – transcriptasa inversa (RT–PCR, por sus siglas en inglés) o hibridación *in-situ* tal como hibridación *in situ* fluorescente (FISH, por sus siglas en inglés).

La identificación de un individuo que porta una mutación en FGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de FGFR y por lo tanto con una composición farmacéutica según lo definido en la presente. Los tumores pueden preferiblemente ser seleccionados para determinar la presencia de una variante del FGFR con anterioridad al tratamiento. El proceso de selección (screening) involucrará en general el secuenciamiento directo, análisis de microarreglos de oligonucleótidos, o un anticuerpo específico de mutante. Además, podría llevarse a cabo el diagnóstico de tumores con las mutaciones utilizando técnicas conocidas por una persona experimentada en la técnica y como se describen en la presente invención tal como RT–PCR y FISH.

Además, pueden identificarse formas mutantes de, por ejemplo FGFR, mediante secuenciamiento directo de, por ejemplo, biopsias de tumores utilizando PCR y métodos para secuenciar productos de PCR directamente según lo descrito en la presente con anterioridad. La persona experimentada en la técnica reconocerá que todas esas técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas mencionadas anteriormente podrían ser aplicadas en el presente caso.

En la selección mediante RT–PCR, se evalúa el nivel de ARNm en el tumor creando una copia del ADNc del ARNm seguido por amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores, y las condiciones para la amplificación, son conocidos por una persona experimentada en la técnica. Las manipulaciones del ácido nucleico y PCR se llevan a cabo mediante métodos estándares, según lo descrito por ejemplo en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Las reacciones y las manipulaciones que involucran técnicas de ácido nucleico son también descritas en Sambrook et al., (2001), tercera Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente se puede utilizar un kit comercialmente disponible para RT–PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o metodología según lo expuesto en las patentes de los Estados Unidos de América 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, y 6,218,529 y se incorporan a la presente a modo de referencia. Un ejemplo de una técnica de hibridación *in situ* para evaluar la

expresión del ARNm sería la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) (ver Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

En general, la hibridación *in situ* comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido que serán analizado; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico objetivo, y reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico en la estructura o tejido biológico; (4) lavados poshibridación para eliminar fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en las aplicaciones son típicamente rotuladas, por ejemplo, con radioisótopos o reporteros fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, entre aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos y aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para dar lugar a la hibridación específica con el o los ácidos nucleicos objetivo bajo condiciones severas. Los métodos estándares para llevar a cabo FISH son descritos en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc y Fluorescence *In situ* Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2da ed.; ISBN: 1-59259-760-2; Marzo 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Los métodos para crear perfiles de expresión genética son descritos por (DePrimo et al. (2003), BMC Cancer, 3:3). Brevemente, el protocolo es el siguiente: el ADNc de doble hebra es sintetizado a partir de ARN total utilizando un oligómero (dT)₂₄ para la unión de la síntesis de ADNc de primera hebra, seguido por síntesis de ADNc de segunda hebra con cebadores de hexámeros al azar. El ADNc de doble hebra es utilizado como un patrón para la transcripción *in vitro* de ARNc utilizando ribonucleótidos biotinilados. El ARNc es químicamente fragmentado de acuerdo con protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), y luego es hibridado durante la noche en Human Genome Arrays (Arreglos de Genoma Humano).

Alternativamente, los productos proteicos expresados de los ARNm pueden ser ensayados mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, Western blotting, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida bidimensional, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos del sitio. La persona experimentada en la técnica reconocerá que todas esas técnicas bien conocidas para la detección de la regulación ascendente de FGFR, o detección de variantes o mutantes de FGFR podrían ser aplicadas en el presente caso.

Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR se pueden medir

utilizando ensayos enzimáticos convencionales, por ejemplo, aquellos ensayos descritos en la presente invención. La activación o sobreexpresión también podría ser detectada en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Mediante la medición de la actividad de tirosina cinasa con un ensayo tal como aquel de Chemicon International. La tirosina cinasa de interés sería inmunoprecipitada del lisado de la muestra y su actividad medida.

Los métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR incluyendo sus isoformas, incluyen la medición de la densidad de microvasos. Esto puede ser medido, por ejemplo, utilizando métodos descritos por Orre y Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2) 101–8). Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores.

Por consiguiente, todas estas técnicas también podrían utilizarse para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR mutado. La mutación G697C en FGFR3 es observada en 62% de los carcinomas bucales de células escamosas y causa la activación constitutiva de la actividad de cinasa. También se han identificado mutaciones de activación de FGFR3 en los casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones eran de 6 clases con grados variables de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se descubrió un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 que estaba asociado con el aumento de la incidencia y agresividad de cáncer de próstata, colon, pulmón, hígado (HCC) y cáncer mamario. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene una translocación de FGFR3–TACC3.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención incluye el uso de una composición farmacéutica de la presente invención para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un estado de enfermedad o afección en un paciente que ha sido estudiado y se ha determinado que padece, o que corre riesgo de padecer, una enfermedad o afección la cual sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR.

Las mutaciones particulares para las cuales se estudia a un paciente incluyen las mutaciones G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4.

En otro aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica de la presente invención para utilizar en la profilaxis o tratamiento del cáncer en un

paciente seleccionado de una subpoblación que posee una variante del gen FGFR (por ejemplo la mutación G697C en FGFR3 y el polimorfismo Gly388Arg en FGFR4).

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer, en particular cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer urotelial metastásico, cáncer urotelial quirúrgicamente no resecable, cáncer mamario, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer pulmonar escamoso, adenocarcinoma pulmonar.

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer, en particular cáncer gástrico, colangiocarcinoma, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, cáncer pulmonar no escamoso, en particular con alteraciones genómicas del FGFR (translocaciones, fusiones y/o mutaciones).

Como otro aspecto de la presente invención, se contempla una combinación de una composición farmacéutica de la presente invención con otro agente anticancerígeno, especialmente para utilizar como un medicamento, más específicamente para utilizar en el tratamiento del cáncer o enfermedades relacionadas como se describe en la presente invención.

Para el tratamiento de las afecciones anteriores, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser empleadas ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales diferentes, más particularmente, con otros agentes anticancerígenos o adyuvantes en la terapia para el cáncer. Los ejemplos de agentes anticancerígenos o adyuvantes (agentes de soporte en la terapia) incluyen entre otros:

- compuestos de coordinación de platino por ejemplo cisplatino combinados opcionalmente con amifostine, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano por ejemplo paclitaxel, partículas unidas a proteína de paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina por ejemplo irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como derivados de epipodofilotoxinas o podofilotoxina antitumorales por ejemplo etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;
- alcaloides de la vinca antitumorales por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados nucleosídicos antitumorales por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina,

nelarabina;

- agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, melfalan (melfalan), lomustina, altretamina, busulfan, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobroman, procarbazona, estreptozocina, telozolomida, uracilo;

- derivados de antraciclina antitumorales por ejemplo daunorubicina, doxorubicina opcionalmente en combinación con dexrazoxane, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;

- moléculas que se dirigen al receptor del IGF-1 por ejemplo picropodofilina;

- derivados de tetracarcina por ejemplo tetracarcina A;

- glucocorticoides por ejemplo prednisona;

- anticuerpos por ejemplo trastuzumab (anticuerpo de HER2), rituximab (anticuerpo de CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;

- antagonistas de receptores de estrógeno o moduladores de receptores de estrógeno selectivos o inhibidores de la síntesis de estrógeno por ejemplo tamoxifen, fulvestrant, toremifene, droloxifene, faslodex, raloxifene o letrozol;

- inhibidores de aromatasa tales como exemestane, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;

- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés) por ejemplo accutane;

- inhibidores de metil transferasa de ADN por ejemplo azacitidina o decitabina;

- antifolatos por ejemplo premetrexed disódico;

- antibióticos por ejemplo antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisole, plicamicina, mitramicina;

- antimetabolitos por ejemplo clofarabina, aminopterina, arabinósido o metotrexato de citosina, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;

- agentes que inducen apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2 por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gossypol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;

- agentes de unión a tubulina por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;

- inhibidores de cinasa (por ejemplo inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de cinasa multi objetivo), inhibidores de mTOR, inhibidores de cmet) por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus, 6-{difluoro[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil}quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 6-[difluoro(6-piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil}quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- inhibidores de farnesiltransferasa por ejemplo tipifarnib;
- inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) por ejemplo butirato sódico, ácido de hidroxamida de suberoilánilida (SAHA, por sus siglas en inglés), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, trichostatina A, vorinostat;
- Inhibidores de la vía ubiquitina-proteasoma por ejemplo PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- Yondelis- trabectedin;
- agentes que impactan sobre el sistema inmunológico que pertenecen a la actividad anticancerígena tales como, entre otros, anti-CTLA4, anti-PD-1, anti-PDL-1, OX40, vacunas anticancerígenas;
- terapia de radiación en la forma de radiación de haz externo o radioisótopos como fuentes implantables o fuente aplicada temporariamente o radioisótopos conjugados a otras moléculas;
- Inhibidores de telomerasa por ejemplo telomestatina;
- Inhibidores de metaloproteínasa de matriz por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
- Interleucinas recombinantes por ejemplo aldesleucina, denileucina diftitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
- Inhibidores de MAPK
- Retinoides por ejemplo alitretinoína, bexarotene, tretinoína
- Trióxido arsénico
- Asparaginasa
- Esteroides por ejemplo propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona
- Agonistas o antagonistas de la hormona de liberación de gonadotropina por ejemplo abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprólido
- Talidomida, lenalidomida

- Mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa
- Miméticos de BH3 por ejemplo ABT-737
- Inhibidores de MEK por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040
- Análogos del factor de estimulación de colonias por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de los mismos (por ejemplo darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvekin; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermin.
- Un inhibidor de 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17) del citocromo esteroideal P450, por ejemplo abiraterona, acetato de abiraterona.
- Un anticuerpo que bloquea la interacción entre PD-1 (muerte celular programada 1) y PD-L1 (ligando de muerte programada 1).

En una modalidad, la presente invención se refiere a una combinación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, y 6-{difluoro[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil}quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una combinación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, y 6-[difluoro(6-piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se describe en la presente invención que comprende además 6-{difluoro[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil}quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se describe en la presente invención que comprende además 6-[difluoro(6-piridin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en células tumorales de sensibilización para radioterapia y quimioterapia.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse como “radiosensibilizadores” y/o “quimiosensibilizadores” o pueden administrarse en combinación con otro “radiosensibilizador” y/o “quimiosensibilizador”.

El término “radiosensibilizador”, en el presente contexto, es definido como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrado a

animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para promover el tratamiento de enfermedades las cuales se pueden tratar con radiación ionizante.

El término “quimiosensibilizador”, en el presente contexto, es definido como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o promover el tratamiento de enfermedades las cuales pueden ser tratadas con agentes quimioterapéuticos.

Se han sugerido en la literatura diversos mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores incluyendo: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol, y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan oxígeno o alternativamente se comportan como agentes biorreductores bajo hipoxia; radiosensibilizadores de células no hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de AND y se incorporan preferiblemente en el AND de células cancerígenas y de ese modo promueven la ruptura inducida por radiación de moléculas de AND y/o previenen los mecanismos de reparación de AND normales; y diversos otros potenciales mecanismos de acción han sido planteados para radiosensibilizadores en el tratamiento de la enfermedad.

Muchos protocolos de tratamiento para el cáncer actualmente emplean radiosensibilizadores en conjunto con radiación de rayos x. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, entre otros, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiiurea, cisplatino, y análogos terapéuticamente eficaces y derivados de los mismos. La terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés) de cánceres emplea luz visible como el activador de la radiación del agente de sensibilización. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, entre otros: derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbide-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc, y análogos terapéuticamente eficaces y los derivados de los mismos.

Los radiosensibilizadores pueden ser administrados en conjunto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes, incluyendo, entre otros: compuestos los cuales promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células objetivo; compuestos los cuales controlan el flujo

de agentes terapéuticos, nutrientes, y/u oxígeno a las células objetivo; agentes quimioterapéuticos los cuales actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los agentes de quimiosensibilización pueden ser administrados en conjunto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos diferentes, que incluyen, entre otros: compuestos los cuales promueven la incorporación de agentes de quimiosensibilización a las células objetivo; compuestos los cuales controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes, y/u oxígeno a las células objetivo; agentes quimioterapéuticos los cuales actúan sobre el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas del calcio, por ejemplo verapamil, se han encontrado útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de los compuestos en enfermedades malignas sensibles al fármaco.

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir uno o más otros agentes medicinales y el compuesto de acuerdo con la presente invención pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Los componentes pueden ser formulados por separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes.

Por lo tanto, la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica como se describe en la presente invención y que comprende además uno o más agentes medicinales diferentes junto con un portador farmacéutico.

La presente invención se refiere además al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la manufactura de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

La presente invención se refiere además a un producto que contiene una composición farmacéutica como se describe en la presente invención y como ingrediente activo adicional uno o más agentes anticancerígenos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado, o consecutivo en el tratamiento de pacientes que sufren de cáncer.

Uno o más agentes medicinales diferentes y la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención pueden ser administrados simultáneamente (por ejemplo en composiciones separadas o unitarias) o consecutivamente en cualquiera de los dos órdenes. En el último caso, los dos o más componentes serán

administrados dentro de un período y en una cantidad y forma que es suficiente para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método preferido y orden de administración y las respectivas cantidades de dosificación y regímenes para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal en particular y de la composición de la presente invención que se está administrando, su ruta de administración, el tumor en particular que se está tratando y del huésped en particular que se está tratando. El método óptimo y el orden de administración y las cantidades de dosificación y el régimen pueden ser determinados con facilidad por las personas experimentadas en la técnica utilizando métodos convencionales y en vista de la información expuesta en la presente invención.

La relación de peso del compuesto contenido en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y el uno o más agentes anticancerígenos diferentes cuando se administran como una combinación puede ser determinada por la persona experimentada en la técnica. La relación y la dosis exacta y frecuencia de administración depende del otro o de los otros agentes anticancerígenos empleados, la afección en particular que se está tratando, la severidad de la afección que se está tratando, la edad, peso, género, dieta, momento de administración y estado físico general del paciente en particular, el modo de administración así como también otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por las personas experimentadas en la técnica. Adicionalmente, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede ser reducida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del profesional que prescribe las composiciones de la presente invención. Una relación de peso en particular para N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-(1-metiletil)-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-6-il]etan-1,2-diamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma y otro agente anticancerígeno puede oscilar entre 1/10 y 10/1, más en particular entre 1/5 y 5/1, aún más en particular entre 1/3 y 3/1.

El compuesto de coordinación de platino es ventajosamente administrado en una dosificación de 1 a 500mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatino en una dosis de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino en aproximadamente 300 mg/m^2 por cada ciclo de tratamiento.

El compuesto de taxano es ventajosamente administrado en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel en una dosis de aproximadamente

175 a 250 mg/m² y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150 mg/m² por cada ciclo de tratamiento.

El compuesto de camptotecina es ventajosamente administrado en una dosis de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo 1 a 300 mg/m², particularmente para irinotecan en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m² y para topotecan en aproximadamente 1 a 2 mg/m² por cada ciclo de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral es ventajosamente administrado en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250mg/m², particularmente para etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m² y para tenipósido en aproximadamente 50 a 250 mg/m² por cada ciclo de tratamiento.

El alcaloide de la Vinca antitumoral es ventajosamente administrado en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m², para vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m², y para vinorelbina en dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m² por cada ciclo de tratamiento.

El derivado nucleosídico antitumoral es ventajosamente administrado en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m², particularmente para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m², para gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y para capecitabina en aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² por cada ciclo de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea son ventajosamente administrados en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 120 a 200 mg/m², particularmente para ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m², para clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg, para carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m², y para lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por cada ciclo de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral es ventajosamente administrado en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m², particularmente para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m², y para idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por cada ciclo de tratamiento.

El agente antiestrógeno es ventajosamente administrado en una dosis de

aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y de la afección que se está tratando. El tamoxifeno es ventajosamente administrado por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferiblemente de 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno es ventajosamente administrado por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol es ventajosamente administrado por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg una vez al día. Droloxifeno es ventajosamente administrado por vía oral en una dosis de aproximadamente 20–100 mg una vez al día. Raloxifeno es ventajosamente administrado por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano es ventajosamente administrado por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos son ventajosamente administrados en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, o según lo conocido en la técnica, si resulta diferente. El trastuzumab es ventajosamente administrado en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente de 2 a 4 mg/m^2 por cada ciclo de tratamiento. Estas dosificaciones pueden ser administradas por ejemplo una vez, dos veces o más veces por cada ciclo de tratamiento, el cual puede ser repetido, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.