

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 691**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2016 PCT/JP2016/082536**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2017 WO17078049**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2016 E 16862109 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.09.2021 EP 3372231**

54 Título: **Composición farmacéutica para propósitos de inmunoterapia y/o inmunoestimulación que contiene compuesto heterocíclico de diamino-carboxamida como principio activo**

30 Prioridad:

04.11.2015 JP 2015217152

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

15.02.2022

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**EGUCHI, TOMOHIRO;
YOSHIDA, TAKU y
KADO, RURIKO**

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 894 691 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para propósitos de inmunoterapia y/o inmunestimulación que contiene compuesto heterocíclico de diamino-carboxamida como principio activo

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en inmunoterapia del cáncer que contiene un compuesto heterocíclico de diamino-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

Antecedentes de la técnica

El sistema inmunitario excluye el cáncer mediante inmunovigilancia en la fase inicial del desarrollo del cáncer y mediante inmunidad antitumoral después de la manifestación del cáncer. Por otro lado, el cáncer en un microentorno canceroso adquiere un mecanismo de escape inmunitario afectando a un mecanismo de puntos de control inmunitario tal como la ruta de PD-1 (muerte celular programada-1)/PD-L1 (ligando-1 de muerte celular programada-1) o PD-L2, o la ruta de CTLA-4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos)/CD80 o CD86 y suprimiendo directamente las células T activadas, o suprimiendo indirectamente las células T activadas mediante la inducción de células T reguladoras o células reguladoras derivadas de médula ósea y la producción de un factor humoral inmunosupresor (IL-10, TGF- β , indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), o similar). El agente inmunoterápico contra el cáncer que usa un inmunomodulador que suprime estos mecanismos de escape inmunitario ha estado fuertemente en desarrollo clínico para su uso como agente terapéutico prometedor solo o en combinación con otros inmunomoduladores o agentes anticancerígenos existentes.

Se sabe que PD-1 se expresa en células T o similares y es responsable del punto de control inmunitario (Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2014; 7: 357-365, Current Opinion in Immunology, 2014; 27: 89-97). Cuando se unen PD-L1 y PD-L2, que son ligandos de PD-1, se suprime la activación de las células T y se obstaculiza de ese modo la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, las células T efectoras activadas reconocen las células cancerosas y producen citocinas inflamatorias tales como el interferón gamma. Por otro lado, las células cancerosas reaccionan a la citocina inflamatoria y aumentan la expresión de PD-L1 y, por tanto, suprimen la respuesta inmunitaria mediante las células T efectoras positivas para PD-1. Por tanto, las células cancerosas tienen la función de escape de la inmunovigilancia contra el cáncer utilizando la ruta de PD-1/PD-L1. Por tanto, la ruta de PD-1/PD-L1 se considera uno de los principales mecanismos moleculares de inmunosupresión en el microentorno del cáncer (Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2014; 7: 357-365, Current Opinion in Immunology, 2014; 27: 89-97).

Como anticuerpo que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1, el nivolumab, que es un anticuerpo anti-PD-1, se ha comercializado como agente terapéutico para el melanoma maligno y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, y se ha comercializado el pembrolizumab como agente terapéutico para el melanoma maligno. También han estado en desarrollo clínico otros anticuerpos anti-PD-1 o anticuerpos anti-PD-L1 varios como agentes terapéuticos para el melanoma maligno, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, glioblastoma recidivante, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma urotelial, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de células de Merkel, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma de células B, leucemia mieloide aguda o hepatitis C crónica. En el estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego Check Mate-066 en el que se usó el nivolumab como fármaco de primera línea contra el melanoma maligno, se notificó que se prolongó la supervivencia global en el 72,9% de un grupo de nivolumab; sin embargo, también se reconoció la existencia de pacientes que no respondieron.

Respecto a la inmunoterapia, se ha notificado el resultado de ensayo clínico de terapia combinada en la que se combinan fármacos que tienen diferentes mecanismos, por ejemplo, resultado de ensayo clínico de terapia combinada con nivolumab, que es el anticuerpo anti-PD-1 contra melanoma maligno, e ipilimumab, que es un anticuerpo anti CTLA-4 (Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2014; 7: 357-365, Current Opinion in Immunology, 2014; 27: 89-97).

Como anticuerpo que inhibe la unión de CTLA-4 y CD80 o CD86, el ipilimumab, que es el anticuerpo anti CTLA-4, se ha comercializado como agente terapéutico para el melanoma maligno y ha estado en desarrollo clínico como agente terapéutico para cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, y similares.

Con respecto a un inhibidor de IDO, INCB-024360 ha estado en desarrollo clínico como agente terapéutico para melanoma maligno, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de ovario, carcinoma peritoneal hasta ahora.

Se sabe que las células dendríticas presentes en la sangre y los tejidos linfáticos activan las células T a través de citocinas inflamatorias. Se notifica que AXL, MER y TYRO3, que son subfamilias de tirosina cinasas receptoras en células dendríticas, se unen al receptor de IFN tipo I (IFNAR) e inducen el supresor de la señalización de citocinas 1

y 3 (SOCS 1/3) para inhibir la señal del receptor tipo Toll 4 (TLR4) y suprime la expresión de citocinas inflamatorias y, de ese modo, se controla la respuesta inmunitaria para que esté regulada negativamente. Además, se notifica que la función inmunitaria se ve deteriorada por AXL (Cell. 14 de dic. de 2007; 131(6): 1124-36.).

5 AXL es una proteína que tiene un dominio transmembrana celular en el centro, un dominio tirosina cinasa en el lado carboxilo-terminal y un dominio extracelular en el lado amino-terminal. Hasta ahora, se ha notificado la sobreexpresión de AXL en leucemia aguda, astrocitoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de esófago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de estómago, carcinoma hepatocelular, sarcoma de Kaposi, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario, osteosarcoma, adenocarcinoma del conducto pancreático, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de tiroides y carcinoma de endometrio (Mol. Cancer Ther. Oct. de 2011; 10(10): 1763-73.).

15 MER es una proteína que tiene un dominio transmembrana celular en el centro, un dominio tirosina cinasa en el lado carboxilo-terminal y un dominio extracelular en el lado amino-terminal. Se ha notificado la sobreexpresión de MER en células de leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, glioma, osteosarcoma, cáncer de próstata, schwannoma, linfoma de células del manto y rhabdomyosarcoma (Nat Rev Cancer. Dic. de 2014; 14(12): 769-85.).

Además, se notifica que MER reduce la función inmunitaria (J Clin Invest. 1 de agosto de 2013; 123(8): 3231-42.). Se notifica que MER inhibe la producción de citocinas inflamatorias tales como IL-12 en células dendríticas y suprime la activación de células T positivas para CD4 (para positivo, puede expresarse como "+" y el negativo puede expresarse como "-") y células T CD8+. Se notifica que la expresión de IL-12, que son citocinas inflamatorias, se induce mediante trasplante tumoral en ratones deficientes en MER en comparación con ratones de tipo natural, y se suprime el crecimiento y la metástasis tumorales.

25 Se sabe que la 6-etil-3-((3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida (denominada más adelante en el presente documento "compuesto A" en algunos casos) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tiene un efecto inhibitor sobre diversas cinasas, incluyendo AXL, e inhibe la proliferación de células tumorales en las que estas cinasas están involucradas y, por tanto, es útil como principio activo de una composición farmacéutica para tratar el cáncer (documentos de patentes 1 y 2).

35 El documento WO 2010/008411 A1 se refiere a métodos de uso de un inhibidor del receptor TAM para inmunopotenciación, por ejemplo, como adyuvante de vacuna, para el tratamiento de septicemia o para el tratamiento de un sujeto inmunodeprimido.

Técnica relacionada

Documentos de patentes

40 [Documento de patentes 1] Documento WO 2010/128659

[Documento de patentes 2] Documento WO 2015/119122

Divulgación de la invención

Problemas que debe resolver la invención

50 Se proporciona un compuesto útil como principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para su uso en inmunoterapia del cáncer.

Medios para resolver el problema

Los presentes inventores han realizado intensos estudios con el propósito de crear una composición farmacéutica para su uso en inmunoterapia del cáncer. Como resultado, los presentes inventores han descubierto que un compuesto A, es decir, 6-etil-3-((3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma tiene un excelente efecto de activación inmunológica, y se espera que una composición farmacéutica que contiene un compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se use un principio activo como composición farmacéutica para la inmunoterapia del cáncer basándose en el efecto descrito anteriormente, completándose de ese modo la presente invención.

65 Por tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en inmunoterapia del cáncer que comprende un compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, en un aspecto, una composición farmacéutica para su uso en inmunoterapia del cáncer contra el cáncer que adquiere un mecanismo de escape inmunitario debido a la expresión de AXL y/o MER, que comprende el compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. La divulgación también proporciona una composición

farmacéutica para activación inmunológica que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, una composición farmacéutica para activación inmunológica contra un cáncer que adquiere un mecanismo de escape inmunológico debido a la expresión de AXL y/o MER, que comprende el compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, y una composición farmacéutica para la activación inmunológica contra un cáncer que adquiere un mecanismo de escape inmunitario debido a la expresión de AXL y/o MER, mediado por un efecto de aumento del número de células positivas para CD8, que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describirán aspectos a continuación.

(1) Una composición farmacéutica para su uso en inmunoterapia del cáncer que comprende un compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. En un aspecto, una composición farmacéutica para su uso en inmunoterapia del cáncer contra un cáncer que adquiere un mecanismo de escape inmunitario debido a la expresión de AXL y/o MER, que comprende el compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

(2) La composición farmacéutica para su uso según el aspecto (1) en la que la composición farmacéutica se administra en combinación con un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1.

(3) La composición farmacéutica para su uso según el aspecto (2) en la que el anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1 es nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, pidilizumab, avelumab o durvalumab.

(4) La composición farmacéutica para su uso según el aspecto (3) en la que la composición farmacéutica se administra de manera simultánea, separada, continua o intermitente con el anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1.

(5) Una composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de los aspectos (1)-(4) para el tratamiento de melanoma maligno, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, glioblastoma recidivante, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma urotelial, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de células de Merkel, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma de células B, leucemia mieloide aguda o hepatitis C crónica.

(6) La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de los aspectos (1)-(5) que comprende el compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(7) La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de los aspectos (1)-(6), en la que el compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es hemifumarato del compuesto A.

La presente divulgación también se refiere a un método para tratar el cáncer mediante inmunidad antitumoral, que comprende administrar una dosis eficaz del compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar el cáncer mediante inmunidad antitumoral contra un cáncer adquiere un mecanismo de escape inmunitario debido a la expresión de AXL y/o MER, que comprende administrar una dosis eficaz del compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar el cáncer mediante activación inmunológica, que comprende administrar una dosis eficaz del compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar el cáncer mediante una activación inmunológica contra cáncer que adquiere un mecanismo de escape inmunitario debido a la expresión de AXL y/o MER, que comprende administrar una dosis eficaz del compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto. En un aspecto, un método para tratar el cáncer mediante una activación inmunológica contra cáncer que adquiere un mecanismo de escape inmunitario debido a la expresión de AXL y/o MER, mediado por un efecto de aumento del número de células positivas para CD8, que comprende administrar una dosis eficaz del compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

Obsérvese que "sujeto" es un humano u otros animales que necesitan prevención o tratamiento de los mismos y, en un aspecto, el sujeto es un humano que necesita prevención o tratamiento del mismo.

Efectos de la invención

El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es un principio activo de una composición farmacéutica según la presente invención tiene un efecto de activación inmunológica y se espera que se use como agente de inmunoterapia del cáncer basándose en el efecto descrito anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La figura 1 es un diagrama que ilustra un volumen tumoral de un grupo en el que se administró un compuesto A (COMPUESTO A) a ratones portadores de cáncer subcutáneo MC38 descritos en el ejemplo 1. El

COMPUESTO A 30 mg/kg bid (dos veces al día) representa un grupo en el que se administró hemifumarato del compuesto A por vía oral a una dosis de 30 mg/kg (en términos de forma libre) dos veces al día durante 17 días, el COMPUESTO A 60 mg/kg qd (una vez al día) representa un grupo en el que se administró hemifumarato del compuesto A por vía oral a una dosis de 60 mg/kg (en términos de forma libre) una vez al día durante 17 días y el control representa un grupo de control en el que no se administró el compuesto A. Además, un eje vertical representa el volumen tumoral (mm³) y un eje horizontal representa los días después de la administración.

[Fig. 2] La figura 2 es un diagrama que ilustra los volúmenes tumorales de individuos en los que se administró el compuesto A (COMPUESTO A) a los ratones portadores de cáncer subcutáneo MC38 descritos en el ejemplo 2. COMPUESTO A 100 mg/kg qd-1, COMPUESTO A 100 mg/kg qd-2 y COMPUESTO A 100 mg/kg qd-3 representan tres ejemplos (COMPUESTO A 100 mg/kg qd) en los que se administró hemifumarato del compuesto A por vía oral a una dosis de 100 mg/kg (en términos de forma libre) una vez al día durante siete días, y que se extrajo del grupo al que se administró el compuesto A. Además, el control-1, el control-2 y el control-3 representan tres ejemplos de control en los que se administró metilcelulosa al 0,5% por vía oral en la misma administración que la del compuesto A (COMPUESTO A) una vez al día durante siete días, y que se extrajo de los grupos de control. Además, un eje vertical representa el volumen tumoral (mm³) y un eje horizontal representa los días después de la administración.

[Fig. 3] La figura 3 es el resultado del análisis de células T CD4+ (CD4+ en bazo) en el bazo del grupo en el que se administró el compuesto A (COMPUESTO A) al ratón portador de cáncer subcutáneo MC38 descrito en el ejemplo 2. El eje vertical representa la proporción del número de células de CD3+, CD4+ y CD8- (células T CD3+CD4+CD8- (%)), es decir, la proporción (%) de CD4+, y el eje horizontal representa los compuestos administrados (COMPUESTO A 100 mg/kg qd y control) descritos en la figura 2.

[Fig. 4] La figura 4 es el resultado del análisis de células T CD8+ (CD8+ en bazo) en el bazo del grupo en el que se administró el compuesto A (COMPUESTO A) al ratón portador de cáncer subcutáneo MC38 descrito en el ejemplo 2. El eje vertical representa la proporción del número de células de CD3+, CD4- y CD8+ (células T CD3+CD4-CD8+ (%)), es decir, la proporción (%) de CD8+, y el eje horizontal representa los compuestos administrados (COMPUESTO A 100 mg/kg qd y control) descritos en la figura 2.

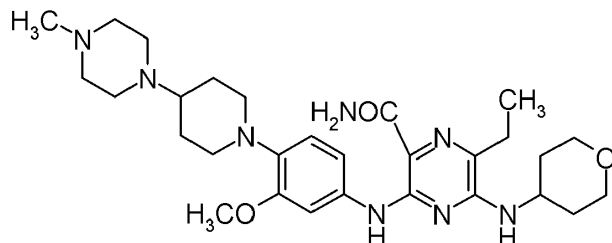
[Fig. 5] La figura 5 es el resultado del análisis de células T CD8+ (CD8+ en tumor) en el tumor del grupo en el que se administró el compuesto A (COMPUESTO A) al ratón portador de cáncer subcutáneo MC38 descrito en el ejemplo 2. El eje vertical representa la proporción del número de células de CD3+, CD4- y CD8+ (células T CD3+CD4-CD8+ (%)), es decir, la proporción (%) de CD8+, y el eje horizontal representa los compuestos administrados (COMPUESTO A 100 mg/kg qd y control) descritos en la figura 2.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

A continuación, se describirá con detalle la presente invención.

Tal como se describió anteriormente, el nombre químico del compuesto A es 6-etil-3-((3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil)amino)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida, y cuya estructura química se ilustra a continuación.

[Fórm. quím. 1]



En muchos cánceres, hay una parte llamada "estroma" además de las células cancerosas, y el microentorno del cáncer significa una parte del estroma, donde están presentes las células llamadas fibroblastos, así como los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el tejido conjuntivo presentes entre estas células y forman una estructura distintiva.

El punto de control inmunitario significa un mecanismo de control corporal que suprime una acción excesiva de una respuesta inmunitaria.

La inmunoterapia del cáncer significa reactivar las células inmunitarias, en particular, las células T activadas, cuya capacidad para inhibir la proliferación de células cancerosas o para reducir o eliminar las células cancerosas (denominada más adelante en el presente documento, actividad antitumoral) se deteriora y/o aumenta el número de células inmunitarias, particularmente, las células T activadas para realizar un tratamiento contra el cáncer.

El tratamiento del cáncer a través de la inmunidad del cáncer significa un tratamiento del cáncer con inmunidad en el cuerpo, en particular, un tratamiento del cáncer con células T activadas.

5 La activación inmunitaria significa reactivar las células inmunitarias, en particular, las células T activadas, cuya capacidad para inhibir la proliferación de células cancerosas o para reducir o eliminar las células cancerosas (denominada más adelante en el presente documento, actividad antitumoral) se deteriora y/o aumenta el número de células inmunitarias. células, en particular, las células T activadas.

10 El cáncer que adquiere el mecanismo de escape inmunitario debido a la expresión de AXL y/o MER significa un cáncer que adquiere un mecanismo de escape inmunitario como resultado del deterioro de la capacidad para inhibir la proliferación de células cancerosas o reducir o eliminar las células cancerosas por las células inmunitarias, particularmente, las células T activadas, debido a la sobreexpresión de AXL y/o MER en las células inmunitarias en comparación con los asuntos normales. El cáncer al que se aplica la presente invención no está particularmente
 15 limitado, y los ejemplos del mismo incluyen melanoma maligno, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, glioblastoma recidivante, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma urotelial, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de células de Merkel, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma de células B, leucemia mieloide aguda, hepatitis C crónica, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de ovario y
 20 peritoneal cáncer. En un aspecto, los ejemplos del mismo incluyen melanoma maligno, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, glioblastoma recidivante, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma urotelial, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, carcinoma de células de Merkel, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma de células B, leucemia mieloide aguda y hepatitis C crónica. En un aspecto, los ejemplos del mismo incluyen cáncer de pulmón de
 25 células no pequeñas, cáncer de colon y cáncer de mama. En un aspecto, los ejemplos del mismo incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas y leucemia mieloide aguda.

En un aspecto, la composición farmacéutica según la presente invención se administra en combinación con un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1, y los ejemplos del anticuerpo monoclonal que inhibe la
 30 unión de PD-1 y PD-L1 incluyen un anticuerpo seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, pidilizumab, avelumab y durvalumab.

Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse de manera simultánea, separada, continua o intermitente con el anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1.
 35

En un aspecto, la composición farmacéutica según la presente invención se administra en combinación con un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1, y se espera que el efecto de combinación se ejerza sobre el cáncer en el que el anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1 es eficaz. El cáncer para el que es eficaz el anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1 incluye, por ejemplo, cáncer sólido. Los
 40 ejemplos de tal cáncer sólido incluyen melanoma maligno (por ejemplo, melanoma maligno metastásico), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata resistente al tratamiento hormonal), cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, cáncer de vías biliares, cáncer de estómago, cáncer de ovario, cáncer de esófago, carcinoma urotelial, cáncer de colon, cáncer de hueso, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma maligno de piel u orbitario, cáncer de útero, cáncer de recto, cáncer de ano, cáncer de testículo, cáncer de útero, carcinoma de trompa de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma vaginal, carcinoma vulvar, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer sólido infantil, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma
 50 pélvico, tumor del sistema nervioso central (SNC), angiogénesis tumoral, tumor espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas, cáncer epidermoide, cáncer inducido por el entorno, incluido el cáncer inducido por amianto, y la combinación de los mismos. Los ejemplos del cáncer sólido en el que puede esperarse que se aplique la composición farmacéutica incluyen melanoma maligno (por ejemplo, melanoma maligno metastásico), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales y carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata resistente al tratamiento hormonal), cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, cáncer de vías biliares, cáncer de estómago, cáncer de ovario, cáncer de esófago, carcinoma urotelial y combinación de los mismos, y los ejemplos del cáncer sólido en el que puede esperarse todavía más que se aplique la composición farmacéutica incluyen melanoma maligno (por ejemplo, melanoma maligno metastásico), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de células claras), cáncer de próstata, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, cáncer de vías biliares y la combinación de los mismos.
 60

Puede esperarse que la composición farmacéutica sea eficaz no sólo para pacientes con cáncer sólido sino también para pacientes con cáncer de la sangre. Los ejemplos de cáncer de la sangre incluyen linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, linfoma linfocítico pequeño, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, linfoma difuso de
 65

células B grandes, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfocítica aguda, linfoma histiocítico, leucemia mieloide aguda, leucemia megacarioblástica aguda, linfoma indiferenciado de células grandes, linfoma agudo de células T, leucemia linfoblástica, leucemia mielógena crónica, y la combinación de los mismos.

5 El compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede obtenerse según el método descrito en el documento de patentes 1 (documento WO 2010/128659) o mediante un método modificado del mismo.

Además, "la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto A" significa la sal de adición de ácido del compuesto A, y específicamente, la sal de adición de ácido con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; y ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico.

15 Obsérvese que, en un aspecto, los ejemplos de "la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto A" incluyen un compuesto A, en un aspecto, una sal de adición de ácido del compuesto A con ácido fumárico y, en un aspecto, hemifumarato del compuesto A.

20 Ejemplos del principio activo de la composición farmacéutica según la presente invención pueden ser un solvato del compuesto A, específicamente, por ejemplo, un hidrato o un solvato de etanol, y además puede ser un solvato de una sal de adición de ácido del compuesto A .

25 La composición farmacéutica que contiene el compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse usando un excipiente usado habitualmente en este campo, es decir, un excipiente para productos farmacéuticos y un portador para productos farmacéuticos mediante los métodos usados habitualmente.

30 La administración puede ser cualquiera de administración oral con comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, y similares, y administración parenteral con inyecciones tales como intraarticulares, intravenosas, intramusculares, y similares, supositorios, disoluciones transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, disoluciones transmucosas, parches transmucosos e inhalantes.

35 Como composición sólida para administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos y similares. En tal composición sólida, uno o más principios activos se mezclan con al menos un excipiente inerte. La composición puede contener un aditivo inerte tal como un lubricante, un disgregante, un estabilizador y un agente solubilizante según el método convencional. Los comprimidos o las pastillas pueden recubrirse con un recubrimiento de azúcar o una película de una sustancia que puede disolverse en el estómago o el intestino delgado, si es necesario.

40 La composición líquida para la administración oral incluye una emulsión, una disolución, una suspensión, un jarabe, un elixir y similares farmacéuticamente aceptables, e incluye además un diluyente inerte usado habitualmente, tal como agua purificada o etanol. La composición líquida puede incluir un adyuvante tal como un agente solubilizante, un agente humectante y un agente de suspensión, un agente edulcorante, un aroma, un agente aromático y un conservante, además del diluyente inerte.

45 La inyección para administración parenteral incluye una disolución, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa estéril. Los ejemplos del disolvente acuoso incluyen agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Tal composición puede incluir además un agente isotonzante, un conservante, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante o un agente solubilizante. Por ejemplo, estas composiciones se esterilizan mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezcla de un agente esterilizante o irradiación. Además, estas composiciones pueden usarse para preparar una composición sólida estéril, y la composición sólida estéril puede usarse una vez disuelta o suspendida en agua estéril o en un disolvente inyectable estéril.

50 En general, para la administración oral, la dosis diaria es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,01 mg/kg a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en de 2 a 4 porciones independientes. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra de manera adecuada a desde aproximadamente 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucoso a una dosis de desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día.

60 Las dosis se determinan, según sea apropiado, según el individuo, según los síntomas, la edad, el sexo, y similares.

Aunque varía según las vías de administración, las formulaciones, los sitios de administración o los tipos de excipientes o aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene del 0,01% en peso al 99% en peso y, en un aspecto, del 0,01% en peso al 50% en peso del compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

65

La composición farmacéutica según la presente invención puede usarse en combinación con diversos agentes terapéuticos. La combinación puede administrarse simultáneamente, o por separado en sucesión, o en un intervalo de tiempo deseado. Para la coadministración, puede ser un agente de composición o formularse por separado. Los ejemplos de fármacos que pueden usarse particularmente en combinación incluyen una preparación de platino tal como cisplatino, carboplatino, antimetabolito tal como gemcitabina, pemetrexed, 5-fluorouracilo, capecitabina y bendamustina, un inhibidor de la polimerización de microtúbulos tal como paclitaxel y vinorelbina, inhibidores de la angiogénesis tales como bevacizumab, un inhibidor de la topoisomerasa tal como irinotecán y etopósido, una preparación de citocina tal como interferón, un inhibidor de cinasas tal como sunitinib, pazopanib, sorafenib y axitinib, un antiandrógeno tal como enzartamida y un agente alquilante como temozolomida, dacarbazina, ciclofosfamida e ifosfamida.

[Ejemplos]

Los efectos farmacológicos de la composición farmacéutica según la presente invención se confirmaron mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Evaluación antitumoral (*in vivo*) del compuesto A con respecto al modelo portador de cáncer MC38 de línea celular de carcinoma de colon

Se cultivaron células de la línea celular de cáncer de colon MC38 (Instituto Nacional del Cáncer) en medio esencial mínimo de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10% (FBS). Posteriormente, se prepararon ratones portadores de cáncer subcutáneo MC38 mediante trasplante por vía subcutánea de células MC38 en el lomo de ratones C57BL/6J (hembra, Charles River, Japón). Después de confirmar el injerto del tumor, se midió el cambio en el volumen tumoral de cada uno del grupo (COMPUESTO A 30 mg/kg bid) en el que se administra hemifumarato del compuesto A, que es un compuesto de prueba, disuelto en metilcelulosa al 0,5%, por vía oral a una dosis de 30 mg/kg (en términos de forma libre) dos veces al día durante 17 días, el grupo (COMPUESTO A 60 mg/kg qd) en el que se administra hemifumarato del compuesto A por vía oral a una dosis de 60 mg/kg (en términos de forma libre) una vez al día durante 17 días, y el grupo de control en el que no se administra el compuesto A, con una frecuencia de dos veces a la semana.

Se muestran los resultados en la figura 1. El grupo en el que se administró el compuesto de prueba (COMPUESTO A 30 mg/kg bid y COMPUESTO A 60 mg/kg qd) presentó un fuerte efecto de supresión del aumento del volumen tumoral en comparación con el grupo de control.

A partir de lo anterior, se confirmó que el compuesto A presentó un efecto antitumoral en un modelo singénico en el que se trasplantó la línea celular de carcinoma de colon MC38 en un ratón C57BL/6J que tenía una función inmunitaria normal.

Ejemplo 2

Evaluación de la activación inmunitaria del compuesto A con respecto al modelo portador de cáncer MC38 de línea celular de carcinoma de colon

Se prepararon ratones portadores de cáncer subcutáneo MC38 mediante trasplante por vía subcutánea de células MC38 en el lomo de un ratón C57BL/6J (hembra, Charles River, Japón). Después de confirmar el injerto del tumor, se administró hemifumarato del compuesto A, que es el compuesto de prueba, por vía oral a siete ratones a una dosis de 100 mg/kg (en términos de forma libre) una vez al día durante siete días. Como control, también se administró metilcelulosa al 0,5% por vía oral a siete ratones a la misma dosis de 100 mg/kg una vez al día durante siete días, que fue la misma administración que el grupo administrado a 100 mg/kg. Después de medir el cambio de volumen tumoral en el cuarto y séptimo días, se obtuvieron los bazos y tumores de un total de seis ratones de tres ejemplos (control-1, control-2 y control-3) extraídos del grupo de control y tres ejemplos extraídos de los grupos a los que se administró el compuesto A (COMPUESTO A 100 mg/kg qd-1, COMPUESTO A 100 mg/kg qd-2 y COMPUESTO A 100 mg/kg qd-3). Luego, se realizó la tinción con anticuerpo anti-CD3 (eBioscience), anticuerpo anti-CD4 (Biolegend), anticuerpo anti-CD8 (eBioscience), anticuerpo anti-CD45 (Biolegend), y se midió el número de células positivas de cada antígeno usando un citómetro de flujo (BD FACS Verse).

Se muestran los resultados del cambio en el volumen tumoral en la figura 2. En los grupos de control (control-1, control-2 y control-3), se observó un aumento del volumen tumoral a lo largo del tiempo; mientras que en el COMPUESTO A 100 mg/kg qd-2 y el COMPUESTO A 100 mg/kg qd-3 que son grupos a los que se administra el compuesto A, apenas se observó el aumento del volumen tumoral.

La proporción del número de células CD4+ en células CD45+ y CD3+ en bazo se muestra en la figura 3, y la proporción del número de células CD8+ en células CD45+ y CD3+ en bazo se muestra en la figura 4. En comparación con los grupos de control, en los grupos de ratón a los que se administró el compuesto A

(COMPUESTO A 100 mg/kg qd-1, COMPUESTO A 100 mg/kg qd-2 y COMPUESTO A 100 mg/kg qd-3), se observó el aumento del número de células CD4+ y células CD8+ en bazo.

5 La proporción del número de células CD8+ en células CD45+ y CD3+ en un tumor se muestra en la figura 5. Con respecto al número de células CD8+ en el tumor, en individuos (COMPUESTO A 100 mg/kg qd-2 y COMPUESTO A 100 mg/kg qd-3) en los que se suprimió el crecimiento tumoral debido a la administración del compuesto A, se observó el aumento del número de células CD8+.

10 Tal como se describió anteriormente, se demostró que el compuesto A fomentó el aumento de células positivas para CD4 y células positivas para CD8, activó la función inmunitaria y suprimió el crecimiento tumoral en individuos en los que se activó la función inmunitaria. Basándose en este resultado, se espera que el compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se use como principio activo de la composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer que obtiene el mecanismo de escape inmunitario debido a la expresión de AXL y/o MER.

15 Ejemplo 3

Evaluación antitumoral en un modelo de ratón singénico y portador de cáncer en combinación con anticuerpo contra PD-1/PD-L1

20 Pueden confirmarse los efectos de la combinación de hemifumarato del compuesto A y el anticuerpo anti-PD-1, que es un compuesto de prueba según la presente invención, o la combinación de hemifumarato del compuesto A y el anticuerpo anti-PD-L1, que es un compuesto de prueba según la presente invención, evaluando el efecto antitumoral y el efecto de prolongación cuando se administra el compuesto anterior al modelo de ratón singénico y portador de cáncer. Los ejemplos de células derivadas de tumor de ratón incluyen CT26, A20, J558, 4T1 y MC38.

25

Aplicabilidad industrial

30 El compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un principio activo de una composición farmacéutica según la presente invención, tiene un excelente efecto de activación inmunológica, y se espera que una composición farmacéutica que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo se use como agente de inmunoterapia del cáncer basándose en el efecto descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en inmunoterapia del cáncer, comprendiendo la composición:
5 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo.
2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1,
10 en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para la inmunoterapia del cáncer contra un cáncer que adquiere un mecanismo de escape inmunitario debido a la expresión de AXL y/o MER.
3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2,
15 en la que la composición farmacéutica se administra en combinación con un anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1.
4. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3,
20 en la que el anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1 es nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, pidilizumab, avelumab o durvalumab.
5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4,
25 en la que la composición farmacéutica se administra de manera simultánea, separada, continua o intermitente con el anticuerpo monoclonal que inhibe la unión de PD-1 y PD-L1.
6. Composición farmacéutica para su uso según cualquier reivindicación anterior, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
30
7. Composición farmacéutica para su uso según cualquier reivindicación anterior,
35 en la que la 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es hemifumarato de 6-etil-3-({3-metoxi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida.

Fig. 1

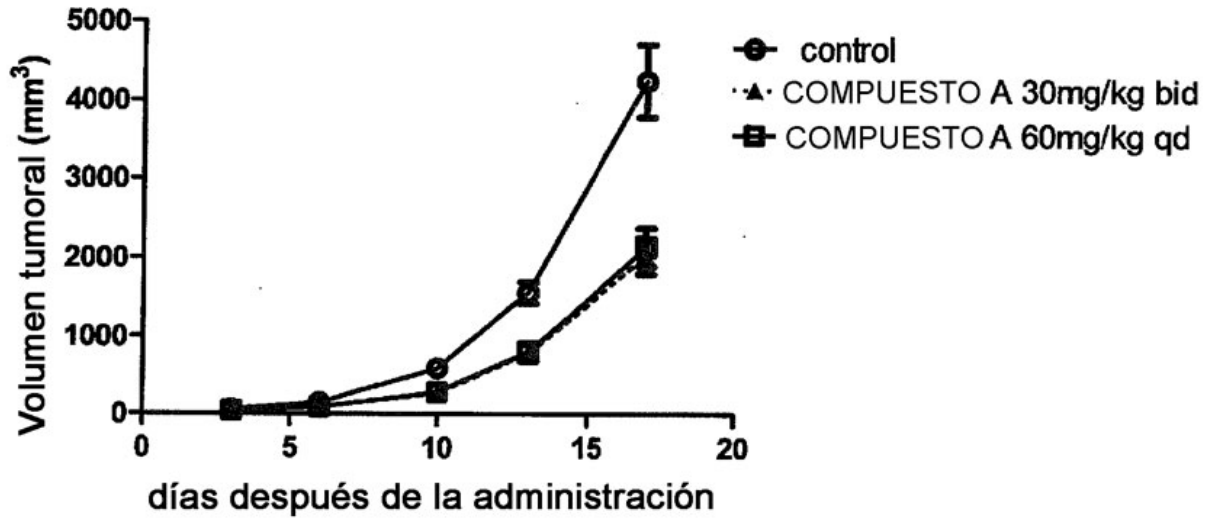


Fig. 2

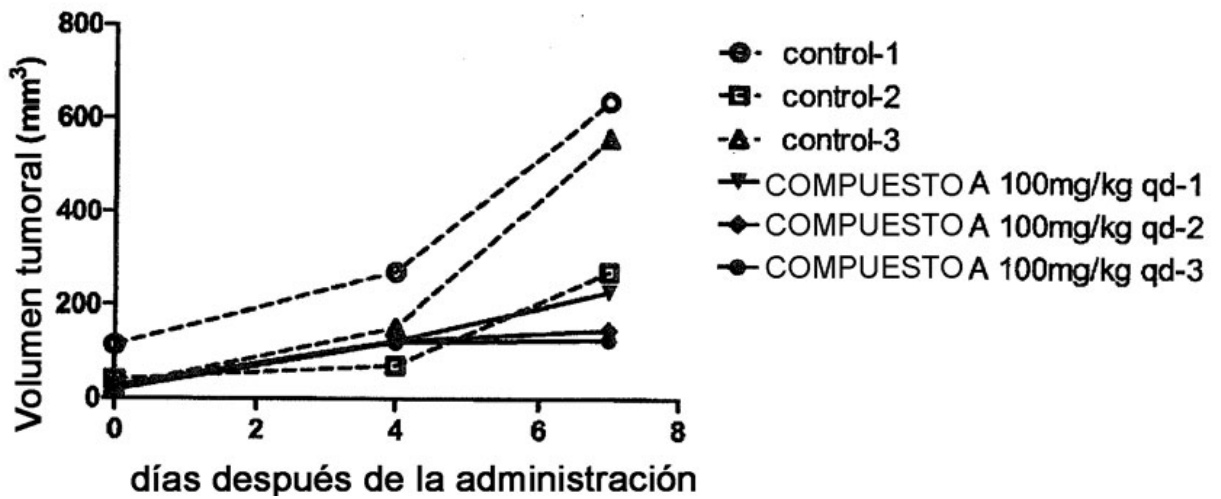


Fig. 3

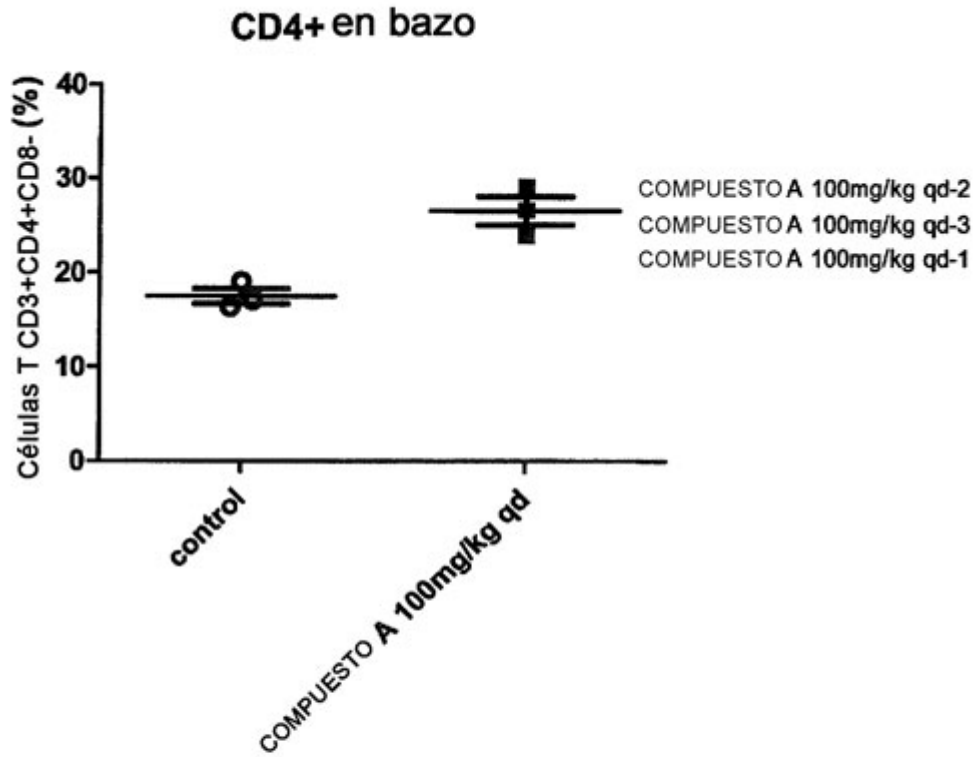


Fig. 4

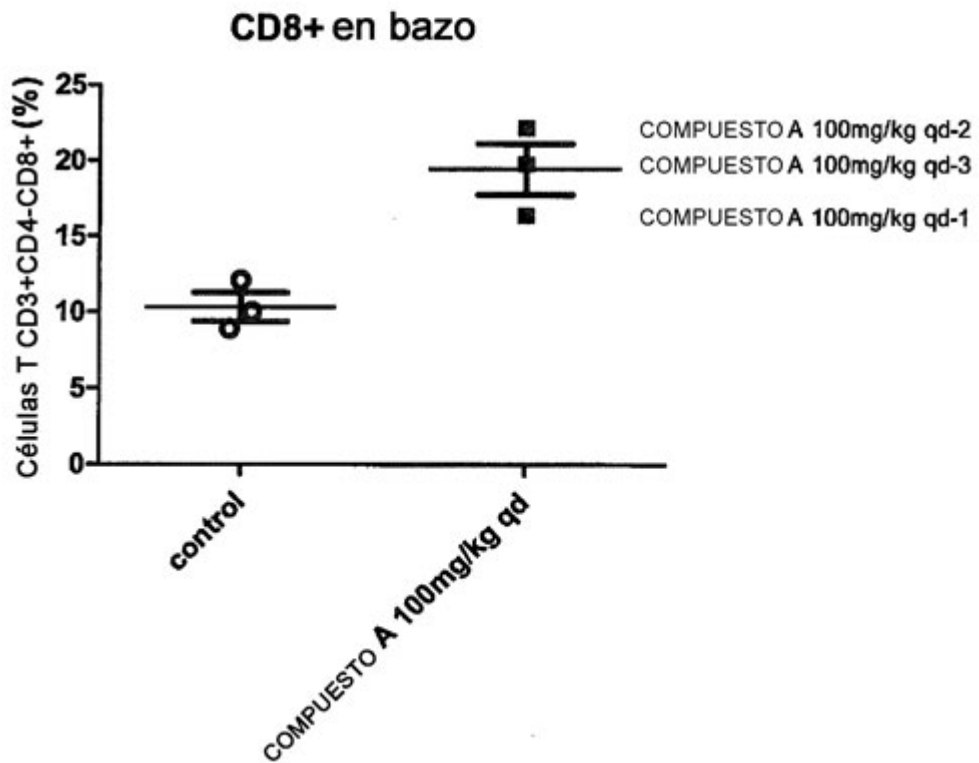


Fig. 5

