

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 913 097**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2017** **PCT/CN2017/070352**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.07.2017** **WO17118401**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2017** **E 17735839 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2022** **EP 3400942**

54 Título: **Uso de derivados de quinolina para el tratamiento del cáncer de esófago y método de tratamiento, composición farmacéutica y equipo de los mismos**

30 Prioridad:

08.01.2016 CN 201610013628

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

31.05.2022

73 Titular/es:

**CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP
CO., LTD. (100.0%)
No. 369 Yuzhou South Rd.
Lianyungang City, Jiangsu 222062, CN**

72 Inventor/es:

**WANG, XUNQIANG;
YANG, LING;
XU, ZHONGNAN;
WANG, XIANGJIAN y
GENG, WENJUN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 913 097 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

Uso de derivados de quinolina para el tratamiento del cáncer de esófago y método de tratamiento, composición farmacéutica y equipo de los mismos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un uso de derivados de quinolina para el tratamiento del cáncer de esófago, una composición farmacéutica y un kit de los mismos, que pertenece al campo técnico de la medicina.

Antecedentes de la invención

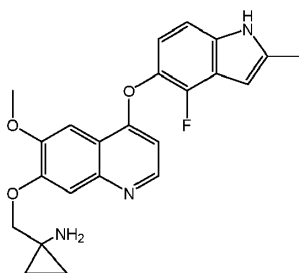
- 10 El cáncer de esófago se refiere a lesiones malignas formadas por hiperplasia anormal del epitelio escamoso o del epitelio glandular del esófago, y su desarrollo suele pasar por las fases de hiperplasia epitelioide atípica, carcinoma *in situ*, carcinoma infiltrante, etc. Entre ellos, aproximadamente el 90% de los cánceres de esófago son carcinoma de células escamosas, y aproximadamente el 10% es adenocarcinoma. El cáncer de esófago implica cambios de muchos oncogenes, genes supresores de tumores y proteínas a nivel molecular.

- 15 El cáncer de esófago representa aproximadamente el 2% de los tumores malignos y, en todo el mundo, hay aproximadamente 220 000 pacientes con cáncer de esófago cada año. China es el área de alta incidencia de cáncer de esófago y también es uno de los países con la mayor tasa de mortalidad por cáncer de esófago. Después del diagnóstico de cáncer de esófago, a menudo se requiere cirugía, radioterapia, quimioterapia y similares. El proceso de tratamiento provocará diferentes niveles de dolor y agonía a los pacientes. Además, los pacientes con metástasis a distancia generalmente no son aptos para cirugía y solo se dispone de tratamiento paliativo o quimioterapia. Por lo tanto, es muy necesario desarrollar un fármaco que pueda tratar eficazmente el cáncer de esófago. El documento WO 2015/185011 aborda métodos y usos de derivados de quinolina en el tratamiento del cáncer de tiroides y composiciones farmacéuticas para el tratamiento del mismo. Específicamente, el documento WO 2015/185011 implica un método y aplicaciones para el uso del derivado de quinolina 1-[[[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi-6-metoxi-quinolin-7-il]oxi]metil]ciclopropilamina en el tratamiento del cáncer de tiroides y composiciones farmacéuticas para el tratamiento del mismo.

Sumario de la invención

En el primer aspecto, la presente invención proporciona el Compuesto I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago.

El nombre químico del Compuesto I es 1-[[[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi-6-metoxiquinolin-7-il]oxi]metil]ciclopropilamina, y tiene la siguiente fórmula estructural:



Compuesto I.

- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar el cáncer de esófago, que comprende el Compuesto I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

- 35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un kit, que comprende (a) una composición farmacéutica de al menos una dosis unitaria del Compuesto I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (b) instrucciones para el tratamiento del cáncer de esófago.

En la presente invención, dicho cáncer de esófago incluye, pero no se limita a, carcinoma de células escamosas de esófago y adenocarcinoma de esófago.

Realizaciones detalladas de la invención

- 40 En el primer aspecto, la presente invención proporciona el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago. Dicho cáncer de esófago incluye, pero no se limita a, carcinoma de células escamosas de esófago y adenocarcinoma de esófago.

En algunas realizaciones de la presente invención, el cáncer es cáncer de esófago y/o cáncer de esófago metastásico. En algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona el Compuesto I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago después del fracaso del tratamiento con fármacos antitumorales de taxanos, fármacos antitumorales de alcaloides de vinca, complejos de platino y/o antagonistas de pirimidina.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, los fármacos antitumorales de taxanos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y docetaxel; los fármacos antitumorales de los alcaloides de vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; los complejos de platino incluyen, pero no se limitan a, miriplatino, cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino; los antagonistas de pirimidina incluyen, pero no se limitan a, citarabina, ancitabina, capecitabina, gemcitabina, fluorouracilo, difuradina, doxifluridina, tegafur y carmofur.

10 El Compuesto I puede administrarse en la forma de base libre del mismo, y también puede administrarse en forma de sales, hidratos y profármacos del mismo (los profármacos se convertirán en la forma de base libre del Compuesto I en el cuerpo). Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I están dentro del alcance de la presente invención, y las sales pueden ser producidas por diferentes ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos de acuerdo con procesos bien conocidos en la técnica.

15 En algunas realizaciones, el Compuesto I se administra en forma de clorhidrato del mismo. En algunas realizaciones, el Compuesto I se administra en forma de monoclóhidrato del mismo. En algunas realizaciones, el Compuesto I se administra en forma de diclorhidrato del mismo. En algunas realizaciones, el Compuesto I se administra en la forma cristalina de su clorhidrato. En una determinada realización, el Compuesto I se administra en la forma cristalina de su diclorhidrato.

20 El Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse a través de diversas vías, que incluyen, pero no se limitan a, la seleccionada de las siguientes vías: vía oral, vía parenteral, vía intraperitoneal, vía intravenosa, vía intraarterial, vía transdérmica, vía sublingual, vía intramuscular, vía rectal, vía transbucal, vía intranasal, por inhalación, vía vaginal, vía intraocular, por administración local, vía subcutánea, vía intraadiposa, vía intraarticular, vía intraperitoneal y vía intratecal. En una realización específica, la administración se realiza por vía oral.

25 La cantidad de administración de Compuesto I o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo puede determinar según la gravedad de las enfermedades, la respuesta de las enfermedades, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento y la edad y el estado de salud de los pacientes. En algunas realizaciones, la dosificación de administración diaria de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 2 mg a 20 mg. En algunas realizaciones, la dosificación de administración diaria de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 5 mg a 20 mg. En algunas realizaciones, la dosificación de administración diaria de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 8 mg a 20 mg. En algunas realizaciones, la dosificación de administración diaria de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 10 mg a 16 mg. En algunas realizaciones, la dosificación de administración diaria de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 10 mg a 14 mg. En una realización específica, la dosificación de administración diaria de Compuesto I o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 10 mg. En una realización específica, la dosificación de administración diaria de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 12 mg. En una realización específica, la dosificación de administración diaria del Compuesto I o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 14 mg. En una realización específica, la dosificación de administración diaria de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 16 mg.

40 El Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse una o más veces al día. En algunas realizaciones, el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día. En algunas realizaciones, la administración se realiza una vez al día en forma de formulación sólida oral.

45 Los métodos de administración pueden determinarse de manera general según la actividad y toxicidad de los fármacos y la tolerabilidad de los pacientes y similares. Preferiblemente, el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran en forma de administración a intervalos. La administración a intervalos incluye períodos de administración y períodos de descanso, y durante los períodos de administración, el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse una o más veces al día. Por ejemplo, el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra diariamente en un período de administración, y luego la administración se detiene durante un período de tiempo en un período de descanso, seguido de un período de administración y luego un período de descanso, dicha pauta de administración puede repetirse muchas veces. Entre ellos, la relación del período de administración con respecto al período de descanso en días es de 2:0,5-5, preferiblemente de 2:0,5-3, más preferiblemente de 2:0,5-2, lo más preferiblemente de 2:0,5-1.

55 En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua durante 2 semanas y se descansa durante 2 semanas. En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua una vez al día durante 14 días y se descansa durante 14 días, seguido de la administración de forma continua una vez al día durante 14 días y descanso durante 14 días, tal pauta de administración en intervalos con un período de administración de forma continua de dos semanas y un período de descanso de dos semanas puede repetirse muchas veces.

En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua durante 2 semanas y se descansa durante 1 semana. En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua una vez al día durante 14 días y

descansa durante 7 días, seguida de la administración de forma continua una vez al día durante 14 días y descanso durante 7 días, tal pauta de administración en intervalos con un período de administración de forma continua de dos semanas y un período de descanso de una semana puede repetirse muchas veces.

5 En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua durante 5 días y se descansa durante 2 días. En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua una vez al día durante 5 días y se descansa durante 2 días, seguido de la administración de forma continua una vez al día durante 5 días y descanso durante 2 días, tal pauta de administración en intervalos con un período de administración de forma continua de cinco días y un período de descanso de dos días puede repetirse muchas veces.

10 En algunas realizaciones, el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran por separado a los pacientes como único principio activo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago, que comprende el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Dicho cáncer de esófago incluye, pero no se limita a, carcinoma de células escamosas de esófago y adenocarcinoma de esófago.

15 En algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de esófago, que comprende el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

20 En algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del adenocarcinoma de esófago, que comprende el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago avanzado y/o cáncer de esófago metastásico, que comprende el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

25 En algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago después del fracaso del tratamiento con fármacos antitumorales de taxanos, fármacos antitumorales de alcaloides de vinca, complejos de platino y/o antagonistas de pirimidina, que comprende el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

30 En algunas realizaciones de la presente invención, los fármacos antitumorales de taxanos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y docetaxel; los fármacos antitumorales de los alcaloides de vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; los complejos de platino incluyen, pero no se limitan a, miriplatino, cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino; los antagonistas de pirimidina incluyen, pero no se limitan a, citarabina, aincitabina, capecitabina, gemcitabina, fluorouracilo, difuradina, doxifluridina, tegafur y carmofur.

35 El Compuesto I puede administrarse en su forma de base libre y también puede administrarse en forma de sales, hidratos y profármacos del mismo (los profármacos se convertirán en la forma de base libre del Compuesto I en el cuerpo). Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I están dentro del alcance de la presente invención, y las sales pueden ser producidas por diferentes ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos de acuerdo con procesos bien conocidos en la técnica.

40 En algunas realizaciones, el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo están en forma de clorhidrato de Compuesto I. En algunas realizaciones, el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo están en forma de monoclóridato de Compuesto I. En algunas realizaciones, el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo están en forma de diclorhidrato del Compuesto I. En algunas realizaciones, el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo están en forma cristalina de clorhidrato del Compuesto I. En una realización específica, el Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo están en la forma cristalina de diclorhidrato del Compuesto I.

45 La cantidad de administración de Compuesto I o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo puede determinarse según la gravedad de las enfermedades, la respuesta de las enfermedades, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento y la edad y el estado de salud de los pacientes. En algunas realizaciones, la dosificación de administración diaria de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 2 mg a 20 mg.

50 En algunas realizaciones, la dosificación de administración diaria del Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 5 mg a 20 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la composición farmacéutica es de 8 mg a 20 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto I o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 10 mg a 16 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto I o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 10 mg a 14 mg. En una realización específica, la cantidad de Compuesto I o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 10 mg. En una realización específica, la cantidad de Compuesto I o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 12 mg. En una realización específica, la cantidad de Compuesto I o

de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 14 mg. En una realización específica, la cantidad de Compuesto I o de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de 16 mg.

En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones farmacéuticas son las formulaciones adecuadas para su administración oral, que incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, píldoras por goteo, pastas, polvos y similares, y se prefieren comprimidos y cápsulas. Entre ellos, los comprimidos pueden ser comprimidos comunes, comprimidos dispersables, comprimidos efervescentes, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos de liberación controlada o comprimidos con recubrimiento entérico, y las cápsulas pueden ser cápsulas comunes, cápsulas de liberación sostenida, cápsulas de liberación controlada o cápsulas con recubrimiento entérico. Las formulaciones orales pueden prepararse con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica mediante métodos convencionales. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen agentes de carga, agentes absorbentes, agentes humectantes, agentes aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes y similares. Los agentes de carga incluyen almidón, lactosa, manitol, celulosa microcristalina o similares; los agentes absorbentes incluyen sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, carbonato de calcio o similares; los agentes humectantes incluyen agua, etanol o similares; los agentes aglutinantes incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa microcristalina o similares; los agentes disgregantes incluyen carboximetilcelulosa de sodio reticulada, crospovidona, tensioactivos, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o similares; los lubricantes incluyen estearato de magnesio, polvo de talco, polietilenglicol, dodecilsulfato de sodio, Aerosil, polvo de talco o similares. Los excipientes farmacéuticos también incluyen colorantes, agentes edulcorantes y similares.

En una realización, la composición farmacéutica son formulaciones sólidas adecuadas para su administración oral. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de comprimidos y cápsulas. En una realización particular, la composición farmacéutica son cápsulas. En una realización particular de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables de las formulaciones orales sólidas incluyen manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago formulada como una forma farmacéutica unitaria. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica en la forma farmacéutica unitaria contiene 2 mg-20 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica en la forma farmacéutica unitaria contiene 5 mg-20 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica en la forma farmacéutica unitaria contiene 8 mg-20 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente 10 mg-16 mg del Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y más preferiblemente 10 mg-14 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 10 mg del Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 12 mg del Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 14 mg del Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 16 mg del Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Por ejemplo, para comprimidos o cápsulas, "una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria" quiere decir cada comprimido o cápsula.

Preferiblemente, la composición farmacéutica se administra en una pauta de administración en intervalos. La administración en intervalos incluye períodos de administración y períodos de descanso, y durante los períodos de administración, la composición farmacéutica puede administrarse una o más veces al día. Por ejemplo, la composición farmacéutica se administra diariamente en un período de administración, y luego la administración se detiene durante un período de tiempo en un período de descanso, seguido de un período de administración y luego un período de descanso, dicha pauta de administración puede repetirse muchas veces. Entre ellos, la relación del período de administración con respecto al período de descanso en días es de 2:0,5-5, preferiblemente de 2:0,5-3, más preferiblemente de 2:0,5-2 y lo más preferiblemente de 2:0,5-1.

En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua durante 2 semanas y se descansa durante 2 semanas. En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua una vez al día durante 14 días y se descansa durante 14 días, seguida de la administración de forma continua una vez al día durante 14 días y descanso durante 14 días, tal pauta de administración en intervalos con un período de administración continua de dos semanas y un período de descanso de dos semanas puede repetirse muchas veces.

En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua durante 2 semanas y se descansa durante 1 semana. En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua una vez al día durante 14 días y se descansa durante 7 días, seguida de la administración de forma continua una vez al día durante 14 días y descanso durante 7 días, tal pauta de administración en intervalos con un período de administración de forma continua de dos semanas y un período de descanso de una semana puede repetirse muchas veces.

En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua durante 5 días y se descansa durante 2 días. En algunas realizaciones, la administración se realiza de forma continua una vez al día durante 5 días y se descansa durante 2 días, seguida de la administración de forma continua una vez al día durante 5 días y descanso durante 2

días, tal pauta de administración en intervalos con un período de administración de forma continua de cinco días y un período de descanso de dos días puede repetirse muchas veces. En algunas realizaciones de la presente invención, el cáncer de esófago es cáncer de esófago avanzado y/o cáncer de esófago metastásico.

En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona un kit para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago, que comprende (a) al menos una dosis unitaria de la composición farmacéutica según la presente invención, y (b) instrucciones para el tratamiento del cáncer de esófago. En alguna realización, se proporciona un kit, que comprende (a) al menos una dosis unitaria de la preparación adecuada para su administración oral tal como se describió anteriormente, y (b) instrucciones para el tratamiento del cáncer de esófago en forma de administración en intervalos. En una realización particular, se proporciona un kit, que comprende (a) al menos una dosis unitaria de comprimidos o cápsulas tal como se describe en el tercer aspecto de la presente invención, y (b) instrucciones para el tratamiento del cáncer de esófago en forma de administración en intervalos.

En algunas realizaciones, dicho cáncer de esófago incluye, pero no se limita a, carcinoma de células escamosas de esófago y adenocarcinoma de esófago.

En algunas realizaciones, dicho cáncer de esófago es cáncer de esófago avanzado y/o cáncer de esófago metastásico.

En algunas realizaciones, dicho cáncer de esófago es el que se produce tras el fracaso del tratamiento con fármacos antitumorales de taxanos, fármacos antitumorales de alcaloides de vinca, complejos de platino y/o antagonistas de pirimidina.

En algunas realizaciones de la presente invención, los fármacos antitumorales de taxanos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y docetaxel; los fármacos antitumorales de los alcaloides de vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; los complejos de platino incluyen, pero no se limitan a, miriplatino, cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino; los antagonistas de pirimidina incluyen, pero no se limitan a, citarabina, ancitabina, capecitabina, gemcitabina, fluorouracilo, difuradina, doxifluridina, tegafur y carmofur.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 2 mg-20 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 5 mg-20 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 8 mg-20 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferiblemente 10 mg-16 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y más preferiblemente 10 mg-14 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 10 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 12 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 14 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, la composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria contiene 16 mg de Compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Por ejemplo, para comprimidos o cápsulas, "una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria" quiere decir cada comprimido o cápsula. En el presente documento, a menos que se indique de otro modo, las dosificaciones y los intervalos proporcionados en el mismo se basan en el peso molecular de la forma de base libre del Compuesto I.

En el presente documento, a menos que se indique de otro modo, qd se refiere a la administración una vez al día.

En el presente documento, la forma cristalina del clorhidrato del Compuesto I incluye, pero no se limita a, las Formas cristalinas A, B y C divulgadas en la publicación de solicitud de patente china N.º CN102344438A, en donde las Formas A y B cristalinas son aquellas que no contienen agua cristalina y otros disolventes básicamente, y la Forma C cristalina es la que contiene dos moléculas de agua cristalina. En algunas realizaciones, la forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto I es la Forma A cristalina.

A menos que se indique de otro modo, para los fines de la presente solicitud, se pretende que los siguientes términos utilizados en la Descripción y las Reivindicaciones tengan los significados indicados a continuación.

"Pacientes" se refiere a mamíferos, preferiblemente seres humanos. En algunas realizaciones, los pacientes son aquellos que han fracasado en el tratamiento convencional o que carecen de tratamiento convencional.

"Portador farmacéuticamente aceptable" significa aquellos que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es de manera general segura, no tóxica y no indeseable biológicamente ni de otro modo, y que es aceptable para su uso farmacéutico humano cuando se incluyen los portadores.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido formadas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o similares; o sales de adición de ácido formadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido caproico, ácido heptanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido

tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metilsulfónico, ácido etilsulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido t-butilacético, ácido dodecilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y similares.

- 5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a seres humanos para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad.

"Tratamiento/tratar" significa cualquier administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, e incluye:

- 10 (1) Inhibir la enfermedad en una persona que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, retardar el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o
- (2) Mejorar la enfermedad en una persona que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

"PR" es la abreviatura de "respuesta parcial", que se refiere a la remisión parcial.

"PD" es la abreviatura de "enfermedad progresiva", que se refiere a la progresión de la enfermedad.

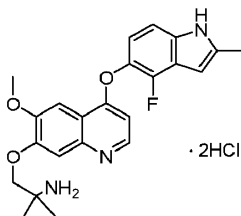
- 15 "SD" es la abreviatura de "enfermedad estable", que se refiere a la estabilidad de la enfermedad.

"Fracaso del tratamiento" se refiere a la intolerancia a los efectos tóxicos y secundarios, la progresión de la enfermedad en el curso del tratamiento o la recaída después del tratamiento; en donde la intolerancia incluye, pero no se limita a, grado IV de toxicidad hematológica (grado III o más trombocitopenia), grado III de toxicidad no hematológica, o más.

"Avanzado" incluye "avanzado de manera local".

20 Ejemplos

Ejemplo 1 Diclorhidrato de 1-[[[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi-6-metoxiquinolin-7-il]oxi]metil]ciclopropilamina (diclorhidrato del Compuesto I)



- 25 Se preparó 1-[[[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi-6-metoxiquinolin-7-il]oxi]metil]ciclopropilamina con referencia al método del Ejemplo 24 en el documento WO2008112407, y luego se preparó el compuesto del título con referencia al método de preparación en "Examples of Salt Formation" de la Descripción del documento WO2008112407. Alternativamente, el compuesto del título se preparó con referencia al método divulgado en la publicación de solicitud de patente china N.º CN102344438A.

- 30 Ejemplo 2 Cápsulas que comprenden diclorhidrato de 1-[[[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi-6-metoxiquinolin-7-il]oxi]metil]ciclopropilamina (diclorhidrato del Compuesto I)

Nombres de materias primas/excipientes	cantidad (1000 cápsulas)
Diclorhidrato del Compuesto I	14,16 g (correspondiente a 12 g de Compuesto I)
Manitol	89 g
Celulosa microcristalina	138,4 g
Hidroxipropilcelulosa	5,9 g
Estearato de magnesio	0,99 g

Se trituró y tamizó diclorhidrato del Compuesto I con un tamiz de malla 80 y luego se mezcló uniformemente con manitol e hidroxipropilcelulosa; posteriormente se añadió la cantidad prescrita de celulosa microcristalina, se mezcló uniformemente y se tamizó con tamiz de 0,8 mm; y finalmente, se añadió la cantidad prescrita de estearato de magnesio y se mezcló uniformemente, y la mezcla obtenida se rellenó en cápsulas.

- 35 La cápsula en la que el diclorhidrato del Compuesto I tiene un contenido diferente puede prepararse con referencia a

la proporción y formulación anteriores.

Ejemplo 3 Eficacia sobre el cáncer de esófago

1) Historial médico

- 5 Una mujer de 47 años presentó disfagia en marzo de 2012; los resultados del gastroscopio mostraron una masa semicircular similar a una coliflor en el esófago a 28-31 cm de los incisivos; la patología mostró carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma de células escamosas. El 19 de abril de 2012, los resultados de la TC mostraron múltiples nódulos y masas en ambos pulmones, siendo el de mayor tamaño de aproximadamente $2,9 \times 2,1$ cm; y múltiples ganglios linfáticos en la clavícula izquierda y adyacentes al esófago, localizándose el de mayor tamaño en la clavícula izquierda, de aproximadamente $3,3 \times 3,2$ cm. Del 28 de abril de 2012 a septiembre de 2012 se realizó la pauta de quimioterapia de paclitaxel liposomado + nedaplatino + fluorouracilo durante 6 ciclos, evaluado como PR (remisión parcial). Desde septiembre de 2012 hasta noviembre de 2012, se administró por vía oral Tegafur/Gimeracil/Oteracil como tratamiento y se constató la progresión de la enfermedad en noviembre de 2012. Desde el 30 de noviembre de 2012 hasta el 28 de febrero de 2013, se llevó a cabo la pauta de quimioterapia de gemcitabina + levofolinato de calcio/fluorouracilo durante 2 ciclos, y luego se llevó a cabo la pauta de quimioterapia de vinorelbina + capecitabina durante 2 ciclos, evaluado como DP (progresión de la enfermedad). Desde el 19 de marzo de 2013 hasta el 19 de abril de 2013, se utilizó la medicina china yijinsheng y se evaluó como PD (progresión de la enfermedad). Del 6 de mayo de 2013 al 15 de junio de 2013 se realizó radioterapia de tórax DT60G sin evaluación, y del 19 de julio de 2013 a febrero de 2014 se llevó a cabo la pauta de quimioterapia de docetaxel + nedaplatino/oxaliplatino durante 8 ciclos, evaluado como PD (progresión de la enfermedad).
- 20 A partir del 21 de marzo de 2014, se administraron las cápsulas de diclorhidrato de Compuesto I por vía oral qd en 12 mg para tratamiento, y la administración se realizó de forma continua durante 2 semanas y se descansó durante 1 semana.

2) Resultados de la TC

- 25 Se realizó evaluación imagenológica antes de la administración de las cápsulas de diclorhidrato de Compuesto I: la suma del diámetro de las lesiones diana fue de 82 mm;
- se realizó evaluación imagenológica al final del segundo ciclo de administración de las cápsulas de diclorhidrato de Compuesto I: la suma del diámetro de las lesiones objetivo fue de 78 mm;
- se realizó evaluación imagenológica al final del sexto ciclo de administración de las cápsulas de diclorhidrato de Compuesto I: la suma del diámetro de las lesiones objetivo fue de 75 mm.

30 3) Tolerancia

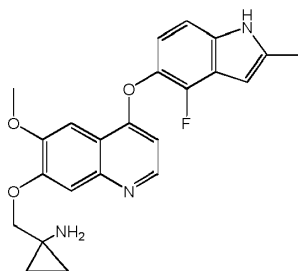
- La tolerancia global fue buena. Sólo se produjeron ocasionalmente 1° de hipercolesterolemia, 1° de dolor faríngeo, 1° de pérdida de apetito, 1° de proteinuria, 1° de pérdida de apetito, 1° de reacción cutánea mano-pie y 1° de aumento de tirotrópina.

- 35 También se debe señalar que las características técnicas específicas descritas en las realizaciones específicas anteriores pueden combinarse de cualquier manera apropiada sin contradicción, y con el fin de evitar repeticiones innecesarias, no se explicarán por separado para diversas combinaciones posibles en la presente invención.

Además, también pueden combinarse diversas realizaciones de la presente invención, siempre que no viole la concepción de la invención, que también debe considerarse como el contenido de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago,



Compuesto I.

2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el cáncer de esófago es carcinoma de células escamosas de esófago y/o adenocarcinoma de esófago.

3. El compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el cáncer de esófago es cáncer de esófago avanzado y/o cáncer de esófago metastásico.

4. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el cáncer de esófago es el que se produce tras el fracaso del tratamiento con un fármaco antitumoral de taxanos, un fármaco antitumoral de alcaloides de vinca, un complejo de platino y/o un antagonista de pirimidina,

preferiblemente, el fármaco antitumoral de taxanos se selecciona de paclitaxel y docetaxel; el fármaco antitumoral de alcaloides de vinca se selecciona de vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; el complejo de platino se selecciona de miriplatino, cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino; y el antagonista de pirimidina se selecciona de citarabina, ancitabina, capecitabina, gemcitabina, fluorouracilo, difuradina, doxifluridina, tegafur y carmofur.

5. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que el cáncer de esófago es el que se produce tras el fracaso del tratamiento con paclitaxel y/o complejos de platino.

6. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I es clorhidrato, preferiblemente diclorhidrato.

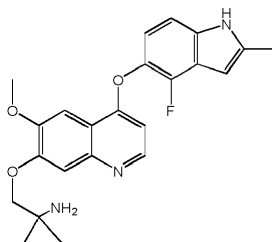
7. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la dosificación de administración diaria de Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una de las siguientes dosificaciones de administración: 2 mg-20 mg, 5 mg-20 mg, 8 mg -20 mg, 10 mg-16 mg, 10 mg-14 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg y 16 mg, preferiblemente 12 mg.

8. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mediante una pauta de administración en intervalos, y la administración en intervalos incluye períodos de administración y períodos de descanso, en donde la relación de los períodos de administración con respecto a los períodos de descanso en días es de 2:0,5-5, preferiblemente de 2:0,5-3, más preferiblemente de 2:0,5-2 y lo más preferiblemente de 2:0,5-1.

9. El compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que la pauta de administración en intervalos es una de las siguientes pautas:

administración de forma continua durante 2 semanas y descanso durante 2 semanas, administración de forma continua durante 2 semanas y descanso durante 1 semana, y administración de forma continua durante 5 días y descanso durante 2 días, tal pauta de administración en intervalos puede repetirse muchas veces, preferiblemente la pauta de administración en intervalos es administración de forma continua durante 2 semanas y descanso durante 1 semana.

10. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago, que comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable,



Compuesto I,

preferiblemente, el cáncer de esófago es cáncer de esófago avanzado y/o cáncer de esófago metastásico.

11. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en la que el cáncer de esófago es carcinoma de células escamosas de esófago y/o adenocarcinoma de esófago.

5 12. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10 u 11, en la que el cáncer de esófago es el que se produce tras el fracaso del tratamiento con un fármaco antitumoral de taxanos, un fármaco antitumoral de alcaloides de vinca, un complejo de platino y/o un antagonista de pirimidina,

10 preferiblemente, el fármaco antitumoral de taxanos se selecciona de paclitaxel y docetaxel; el fármaco antitumoral de alcaloides de vinca se selecciona de vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; el complejo de platino se selecciona de miriplatino, cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino; y el antagonista de pirimidina se selecciona de citarabina, ancitabina, capecitabina, gemcitabina, fluorouracilo, difuradina, doxifluridina, tegafur y carmofur.

13. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I es clorhidrato, preferiblemente diclorhidrato.

15 14. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en la que la dosificación de administración diaria del Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una de las siguientes dosificación de administración diaria: 2 mg-20 mg, 5 mg-20 mg, 8 mg-20 mg, 10 mg-16 mg, 10 mg-14 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg y 16 mg, preferiblemente 12 mg.

15. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en la que el Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mediante una pauta de administración en intervalos, y la pauta de administración en intervalos es una de las siguientes pautas:

20 administración de forma continua durante 2 semanas y descanso durante 2 semanas, administración de forma continua durante 2 semanas y descanso durante 1 semana, y administración de forma continua durante 5 días y descanso durante 2 días, tal pauta de administración en intervalos puede repetirse muchas veces, más preferiblemente la pauta de administración en intervalos es administración de forma continua durante 2 semanas y reposo durante 1 semana.

25 16. Un kit para su uso en el tratamiento del cáncer de esófago, que comprende (a) al menos una dosis unitaria de la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, y (b) instrucciones para el tratamiento del cáncer de esófago en una pauta de administración interna; preferiblemente la composición farmacéutica es una preparación adecuada para su administración oral, más preferiblemente la composición farmacéutica es un comprimido o una cápsula.