



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0616202-9 A2**

(22) Data de Depósito: 12/09/2006
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/5377 2006.01
A61P 35/00 2006.01
A61P 27/02 2006.01

(54) Título: **FORMAS DE DOSAGEM E USO DE UM INIBIDOR DA TIROSINA QUINASE**

(30) Prioridade Unionista: 20/09/2005 US 60/719,119

(73) Titular(es): PFIZER PRODUCTS INC.

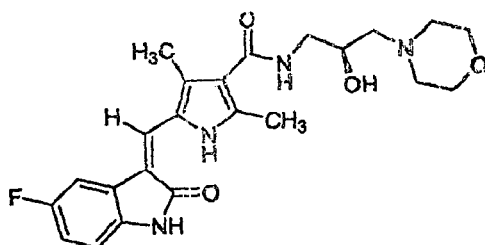
(72) Inventor(es): ALFONSO GENTILE, CHARLES MICHAEL BAUM, NICOLETTA MARIA BREGA, YAZDI KERSI PITHAVALA

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006002754 de 12/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/034327 de 29/03/2007

(57) Resumo: FORMAS DE DOSAGEM E USO DE UM INIBIDOR DA TIROSINA QUINASE. A presente invenção refere-se a formas de dosagem de um composto de fórmula 1, 5-[(Z)-(5-fluor-2-oxo-1,2-diidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1 H-pirrol-3-carboxamida, ou sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. A invenção ainda fornece métodos de tratamento do crescimento celular anormal, em um paciente, tais como cânceres, pela administração das formas de dosagem para o paciente. A invenção ainda proporciona métodos de tratamento de um distúrbio oftálmico relacionado com angiogênese ou VEGF em um paciente, pela administração da forma de dosagem ao paciente.



(!)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMAS DE DOSAGEM E USO DE UM INIBIDOR DA TIROSINA QUINASE**".

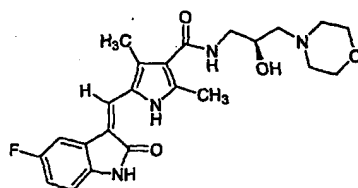
Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. Nº 60/719.119, requerido em 20 de setembro de 2005, a descrição do qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a formas de dosagem de um composto de fórmula 1, 5-[(Z)-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, ou sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. A invenção ainda fornece métodos de tratamento de crescimento celular anormal em um paciente, tais como cânceres, pela administração das formas de dosagem para o paciente. A invenção ainda proporciona métodos de tratamento de um distúrbio oftálmico relacionado com angiogênese ou VEGF em um paciente pela administração da forma de dosagem ao paciente.

ANTECEDENTES

O composto 5-[(Z)-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, representado pela fórmula 1,



1

é um inibidor oral seletivo potente do receptor das tirosina quinases (RTKs) envolvido em cascatas de sinalização que disparam o crescimento, a progressão e a sobrevivência tumoral. Estudos *in vivo* demonstraram que este composto tem atividade antitumoral em diversos modelos de xenoinxerto de câncer hematopoiético e sólido pré-clínicos. Este composto, sua preparação e uso são adicionalmente descritos na Patente U.S. Nº 6.653.308, WO03/070723 (US 2003/0092917) e WO2005-033098 (US 2005-

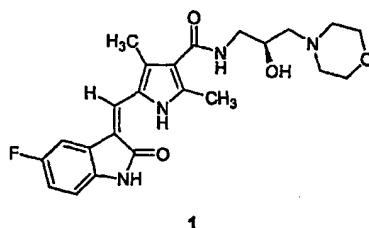
0118255). Formulações preferidas do composto 1 são reveladas em WO 04/024127 (US 2004/229930). A terapia de combinação do composto 1 é revelada em WO 04/045523 (US 2004/152.759). Formas de dosagem e métodos de tratamento de outro inibidor seletivo das RTKs são reveladas na

5 Publicação de Patente U.S. Nº 2005/0182122. As descrições destas referências são aqui incorporadas por referências nas suas totalidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção proporciona formas de dosagem e métodos de tratamento usando um composto de fórmula 1, ou um sal ou solvato do tipo

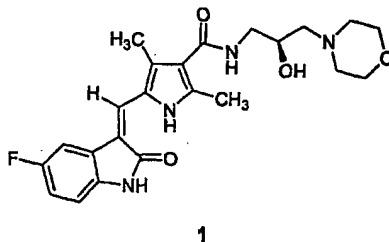
10 farmacologicamente aceitável:



o qual pode ser sistematicamente nomeado como 5-[(Z)-(5-fluor-2-oxo-1,2-diidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

Em uma modalidade, a presente invenção se refere a um método de tratamento do crescimento celular anormal em um paciente, compreendendo a administração ao paciente de um composto de fórmula 1:

15



ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do tipo, ou uma mistura da mesma, em uma quantidade de 5 a 300 mg de equivalente de base livre por dia. Particularmente, o crescimento celular anormal é câncer. Ainda mais particularmente, o câncer é selecionado do grupo consistindo em um tumor estromal gastrointestinal, carcinoma celular renal, carcinoma celular biliar, carcinoma da tireóide, adenocarcinoma de cólon, carcinoma de tecido conjuntivo alveolar, timoma, câncer de mama, câncer colo-

20

retal, câncer de pulmão de célula não-pequena, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão de célula pequena, mastocitose, glioma, sarcoma, leucemia mielóide aguda, câncer de próstata, linfoma e câncer pancreático. Ainda mais particularmente, o câncer é selecionado do grupo consistindo em carcinoma celular renal, carcinoma celular biliar, carcinoma de tireóide, adenocarcinoma de cólon, carcinoma de tecido conjuntivo alveolar e timoma.

Em uma outra modalidade, para qualquer um dos métodos ou formas de dosagem conforme aqui descrito, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de maleato.

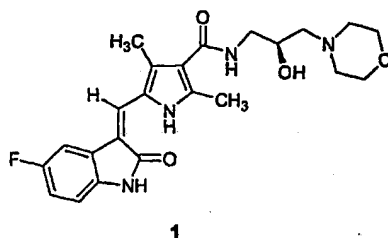
Em uma outra modalidade dos métodos aqui descritos, a quantidade de um composto de fórmula 1 é de 50 a 250 mg de equivalente de base livre. Por exemplo, a quantidade pode ser 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 ou 250 mg de equivalente de base livre. Mais particularmente, a quantidade é de cerca de 100 até 200 mg de equivalente de base livre. Por exemplo, a quantidade pode ser 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 mg de equivalente de base livre. Ainda mais particularmente, a quantidade é 150 mg de equivalente de base livre. Ainda mais particularmente, a quantidade é de 200 mg de equivalente de base livre.

Em um aspecto particular, qualquer uma das quantidades aqui descritas do composto de fórmula 1 é administrada em um cronograma de dosagem contínuo. Mais particularmente, a quantidade é administrada uma vez por dia em um cronograma de dosagem contínua. Também mais particularmente, a quantidade é administrada duas vezes por dia em um cronograma de dosagem contínua. Em um outro aspecto, a quantidade é administrada em um cronograma de dosagem intermitente. Particularmente, a quantidade é administrada uma vez por dia durante o período de tratamento. Também em particular, a quantidade é administrada duas vezes por dia durante o período de tratamento. Mais particularmente, o cronograma de dosagem intermitente compreende um período de tratamento de 2 a 4 semanas e um período de repouso de 1 a 2 semanas. Ainda mais particularmente, o cronograma de dosagem intermitente é um cronograma de dosagem 4/1. Ainda adicionalmente, o cronograma de dosagem intermitente é um cronograma de

dosagem 4/2. Ainda adicionalmente, o cronograma de dosagem intermitente é um cronograma de dosagem 3/1.

A presente invenção também proporciona um método de tratamento de um distúrbio oftálmico relacionado com angiogênese ou VEGF em um paciente, compreendendo a administração a um paciente de um composto de fórmula 1, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do tipo, ou uma mistura do tipo, em uma quantidade de 5 a 300 mg de equivalente de base livre por dia. Em um aspecto, o distúrbio oftálmico é a degeneração macular relacionada com a velhice, neovascularização coroidal, retinopatia, retinite, uveíte, oclusão da veia retinal, neovascularização da íris, neovascularização da córnea, edema macular ou glaucoma neovascular.

A presente invenção ainda se refere a uma forma de dosagem compreendendo um composto de fórmula 1:

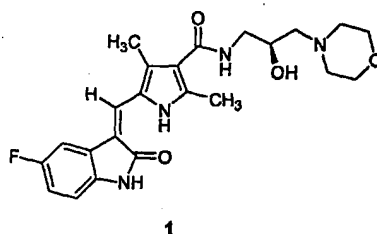


ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do tipo, ou uma mistura sua, em uma quantidade de 5 a 300 mg de equivalente de base livre. Em uma modalidade particular, a quantidade é de 25 a 300 mg de equivalente de base livre. Mais particularmente, a quantidade é de 50 a 250 mg de equivalente de base livre. Por exemplo, a quantidade pode ser 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 ou 250 mg de equivalente de base livre. Ainda mais particularmente, a quantidade é de 100 a 200 mg de equivalente de base livre. Por exemplo, a quantidade pode ser 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 mg de equivalente de base livre. Ainda adicionalmente a quantidade é de 150 mg de equivalente de base livre. Ainda adicionalmente, a quantidade é de 200 mg de equivalente de base livre. A forma de dosagem é adequada para administração a um mamífero, tal como um ser humano, particularmente para uso no tratamento de qualquer um dos distúrbios aqui descritos, tal como crescimento celular anormal, incluindo cânceres, particularmente os cânceres aqui descritos, e distúrbios oftálmicos

relacionados com angiogênese ou VEGF.

Para qualquer uma das formas de dosagem aqui descritas, em um aspecto a forma de dosagem é uma forma de dosagem oral. Em um outro aspecto, a forma de dosagem é uma forma de dosagem intravenosa. Em um outro aspecto, para qualquer uma das formas de dosagem conforme aqui descritas, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de maleato.

Em um outro aspecto da presente invenção é uma forma de dosagem compreendendo um composto de fórmula 1:



ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do tipo, ou uma mistura sua, em uma quantidade efetiva para proporcionar uma concentração plasmática total máxima no referido mamífero de não mais do que 1.000 ng/mL do equivalente de base livre do composto de fórmula 1. Em uma modalidade, a concentração plasmática total máxima é de 50 a 1.000 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 75 a 900 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 100 a 900 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 150 a 900 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 175 a 875 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 200 a 875 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 300 a 875 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 400 a 875 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 500 a 875 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 600 a 875 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 650 a 850 ng/mL. Ainda adicionalmente, a concentração plasmática total máxima é de 700 a 850 ng/mL. Em um outro aspecto de qualquer uma das formas de dosagem conforme aqui descritas, a forma de dosagem é uma forma de dosagem oral. Ainda em um outro aspecto, a

forma de dosagem é uma forma de dosagem intravenosa. Em um outro aspecto de qualquer uma das formas de dosagem conforme aqui descritas, o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de maleato. A forma de dosagem é adequada para administração a um mamífero, tal como um ser humano, particularmente para uso no tratamento de qualquer um dos distúrbios aqui descritos, tal como crescimento celular anormal, incluindo cânceres, particularmente os cânceres aqui descritos, e distúrbios oftálmicos relacionados com angiogênese ou VEGF.

Em uma modalidade específica de qualquer um dos métodos inventivos aqui descritos, ou para uso com qualquer uma das formas de dosagem inventivas aqui descritas, particularmente em um mamífero, tal como um ser humano, o crescimento celular anormal é câncer, incluindo, mas sem se limitar, ao câncer de pulmão, câncer de osso, câncer pancreático, câncer de pele, câncer da cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intraocular, câncer uterino, câncer ovariano, câncer retal, câncer da região anal, câncer de estômago, câncer de cólon, câncer de mama, câncer uterino, carcinoma das trompas falopianas, carcinoma do endométrio, carcinoma da cerviz, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, doença de Hodgkin, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tireóide, câncer da glândula paratireóide, câncer da glândula adrenal, sarcoma do tecido conjuntivo, câncer de uretra, câncer do pênis, câncer de próstata, leucemia crônica ou aguda, linfomas linfocíticos, câncer de bexiga, câncer do rim ou ureter, carcinoma celular renal, carcinoma da pelve renal, neoplasmas do sistema nervoso central (CNS), linfoma do CNS primário, tumores do eixo espinal, glioma tronco cerebral, adenoma pituitária ou uma combinação de um ou mais dos cânceres precedentes. Em outra modalidade do referido método, o referido crescimento celular anormal é uma doença proliferativa benigna incluindo, mas sem se limitar, a psoríase, hipertrofia prostática benigna ou restinose.

Em um aspecto particular desta modalidade, o câncer é selecionado de tumores estromais gastrointestinais, carcinoma celular renal, câncer de mama, câncer colo-retal, câncer de pulmão de célula não-pequena, tumor-

res neuroendócrinos, câncer de pulmão de célula pequena, mastocitose, glioma, sarcoma, leucemia mielóide aguda, câncer de próstata, linfoma e combinações do tipo.

Em outras modalidades específicas de qualquer um dos métodos inventivos aqui descritos, ou para uso com qualquer uma das formas de dosagem inventivas aqui descritas, o método ainda compreende a administração ao mamífero, ou a forma de dosagem é ainda administrada com uma ou mais substâncias selecionadas de agentes antitumorais, agentes antiangiogênese, inibidores do sinal de transdução e agentes antiproliferativos, cujas quantidades são juntas eficazes no tratamento do referido crescimento celular anormal. Tais substâncias incluem aquelas reveladas nas publicações PCT nos. WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 e WO 00/38786, as descrições das quais são aqui incorporadas por referência nas suas totalidades.

Exemplos de agentes antitumorais incluem inibidores mitóticos, por exemplo, derivados de alcalóide da vinca, tais como vinblastina, vinorelbina, vindescina e vincristina; colchinas alocoquina, halicondrina, ácido N-benzoiltrimetilmetil-éter-colchicínico, dolastatina 10, maistansina, rizoxina, taxanos tais como taxol (paclitaxel), docetaxel (Taxotene), 2'-N-[3-(dimetilamino)propil]glutaramato (derivado do taxol), tiocolchicina, tritil cisteína, teniposeto, metotrexato, azatioprina, fluoruril, citocina arabinoside, 2',2'-difluordesoxicitidina (gemcitabina), adriamicina e mitamicina. Agentes alquilantes, por exemplo, cisplatina, carboplatina oxiplatina, iproplatina, éster etílico da N-acetil-DL-sarcosil-L-leucina (Asaley ou Asalex), ácido 1,4-cicloexadieno-1,4-dicarbâmico, éster 2,5-bis(1-azirdinil)-3,6-dioxo-dietílico (diaziquona), 1,4-bis(metanossulfonilóxi)butano (bisulfan ou leucosulfan) clorozotocina, clomesona, cianomorfolinodoxorrubicina, ciclodisona, dianidroglicitol, fluordopan, hepsulfam, mitomicina C, hicanteonemitomicina C, mitozolamida, dicloridrato de 1-(2-cloroetil)-4-(3-cloropropil)-piperazina, piperazinodiona, pipobroman, porfiromicina, mostarda de espiroidantoína, teroxirona, tetraplatina, tiotepa, trietilenomelamina, mostarda de uracil nitrogênio,

cloridrato de bis(3-mesiloxipropil)amina, mitomicina, agentes de nitrosuréias tais como cicloexilcloroetilnitrosuréia, metilcicloexilcloroetilnitro-suréia 1-(2-cloroetil)-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-nitrosuréia, bis(2-cloroetil)-nitrosuréia, procarbazona, dacarbazona, compostos relacionados com mostarda de nitrogênio tais como mecloroetamina, ciclofosfamida, ifosamida, melfalan, clorambucil, fosfato de estramustina sódica, strptozoin e temozolamida. Antimetabólitos de DNA, por exemplo, 5-fluoruracil, citosina arabinoside, hidroxiauréia, 2-[(3-hidróxi-2-piridinil)metileno]-hidrazinocarbo-tioamida, desoxifluoruridina, 5-hidróxi-2-formilpiridina tiossemicarbazona, alfa-2'-desóxi-6-tioguanosina, glicinato de afidicolina, 5-azadesoxicidina, beta-tioguanina desoxirribosídeo, ciclocitidina, guanazol, inosinoglicodial-deído, macbecin II, pirazolimidazol, cladribina, pentostatina, tioguanina, mercaptopurina, bleomicina, 2-clorodesoxiadenosina, inibidores da timidilato sintase tais como raltrexed e pemetrexed dissódico, clofarabina, floxuridina e fludarabina. Antimetabólitos de DNA/RNA, por exemplo, L-alanosina, 5-azacitidina, acivicina, aminopterina e seus derivados tais como ácido N-[2-cloro-5-[(2,4-diamino-5-metil-6-quinazolinil)metil]amino]benzoil]-L-aspartico, ácido N-[4-[(2,4-diamino-5-etil-6-quinazolinil)metil]amino]benzoil]-L-aspartico, ácido N-[2-cloro-4-[(2,4-diaminopteridinil)metil]amino]benzoil]-L-aspartico, antifol de Baker solúvel, dicloroalil-lausona, brequinar, ftoraf, diidro-5-azacitidina, metotrexato, sal tetrassódico do ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico, pirazofurano, trimetrexato, plicamicina, actinomicina D, criptoficina e análogos tais como criptoficina-52 ou , por exemplo, um dos preferidos antimetabólitos revelados no Pedido de Patente Européia Nº 239362 tais como ácido N-(5-[N-(3,4-diidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutâmico; inibidores do fator de crescimento; inibidores do ciclo celular; antibióticos intercalantes, por exemplo adriamicina e bleomicina; proteínas, por exemplo interferon; e anti-hormônios, por exemplo antiestrógenos tais como Nolvadex® (tamoxifeno) ou, por exemplo, antiandrogênios tais como Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorfenilsulfonil)-2-hidróxi-2-metil-3'-(trifluormetil)propionanilida). Tal tratamento conjunto pode ser alcançado a título da dosagem simultânea, seqüencial ou separada dos componentes

individuais do tratamento.

Agentes antiangiogênese incluem inibidores da MMP-2 (matriz-metaloproteinase 2), inibidores da MMP-9 (matriz-metaloproteinase 9) e inibidores da COX-II (ciclooxigenase II). Exemplos de inibidores COX-II úteis incluem CELEBREX® (alecoxib), valdecoxib e rofecoxib. Exemplos de inibidores da matriz metaloproteinase úteis estão descritos na WO 96/33172 (publicado em 24 de outubro de 1996), WO 96/27583 (publicado em 7 de março de 1996), Pedido de Patente Européia Nº 97304971.1 (requerido em 8 de julho de 1997), Pedido de Patente Européia Nº 99308617.2 (requerido em 29 de outubro de 1999), WO 98/07697 (publicado em 26 de fevereiro de 1998), WO 98/03516 (publicado em 29 de janeiro de 1998), WO 98/34918 (publicado em 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado em 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado em 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado em 16 de julho de 1998), Publicação da Patente Européia 606.046 (publicada em 13 de julho de 1994), Publicação da Patente Européia 931.788 (publicada em 28 de julho de 1999), WO 90/05719 (publicado em 31 de maio de 1990), WO 99/52910 (publicado em 21 de outubro de 1999), WO 99/52889 (publicado em 21 de outubro de 1999), WO 99/29667 (publicado em 17 de junho de 1999), Pedido Internacional PCT Nº PCT/IB98/01113 (requerido em 21 de julho de 1998), Pedido de Patente Européia Nº 99302232.1 (requerido em 25 de março de 1999), Pedido de Patente da Grã-Bretanha Nº 9912961.1 (requerido em 3 de junho de 1999), Pedido Provisório U.S. Nº 60/148.464 (requerido em 12 de agosto de 1999), Patente U.S. Nº 5.863.949 (emitida em 26 de janeiro de 1999), Patente U.S. 5.861.510 (emitida em 19 de janeiro de 1999) e Publicação de Patente Européia 780.386 (publicada em 25 de junho de 1997), todas as quais são aqui incorporadas por referência nas suas totalidades. Inibidores da MMP-2 e da MMP-9 preferidos são aqueles que têm pouca ou nenhuma atividade inibindo a MMP-1. Mais preferidos são aqueles que seletivamente inibem a MMP-2 e /ou a MMP-9 em relação às outras matriz-metaloproteinases (isto é, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, e MMP-13).

Exemplos de inibidores da MMP incluem AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 e os compostos citados na seguinte lista: ácido 3-[[4-(4-fluorfenóxi)-benzenossulfonil]-(1-hidroxycarbamoilciclopentil)-amino]-propiónico; hidroxamida do ácido 3-exo-3-[4-(4-fluorfenóxi)-benzenossulfonilamino]-8-oxabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida do ácido (2R,3R)-1-[4-(2-cloro-4-fluorbenzilóxi)-benzenossulfonil]-3-hidróxi-3-metilpiperidino-2-carboxílico; hidroxiamida do ácido 4-[4-(4-fluorfenóxi)-benzenossulfonilamino]-tetraidropiran-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluorfenóxi)-benzenossulfonil]-(1-hidroxycarbamoilciclobutil)-amino]-propiónico; hidroxiamida do ácido 4-[4-(4-clorofenóxi)-benzenossulfonilamino]-tetraidropiran-4-carboxílico; hidroxiamida do ácido 3-[4-(4-clorofenóxi)-benzenossulfonilamino]-tetraidropiran-3-carboxílico; hidroxiamida do ácido (2R,3R)-1-[4-(4-fluor-2-metilbenzilóxi)-benzenossulfonil]-3-hidróxi-3-metilpiperidino-2-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluorfenóxi)-benzenossulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metiletil)-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluorfenóxi)-benzenossulfonil]-(4-hidroxycarbamoiltetraidropiran-4-il)-amino]-propiónico; hidroxiamida do ácido 3-exo-3-[4-(4-clorofenóxi)-benzenossulfonilamino]-8-oxabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida do ácido 3-endo-3-[4-(4-fluorfenóxi)-benzenossulfonilamino]-8-oxabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; e hidroxiamida do ácido 3-[4-(4-fluorfenóxi)-benzenossulfonilamino]-tetraidrofuran-3-carboxílico; e sais, solvatos e promedicamentos farmacologicamente aceitáveis dos referidos compostos.

Exemplos de inibidores do sinal de transdução incluem agentes que podem inibir as respostas do EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), tais como anticorpos EGFR, anticorpos EGF e moléculas que são inibidoras do EGFR; inibidores do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular); e inibidores do receptor erbB2, tais como moléculas orgânicas ou anticorpos que se ligam ao receptor erbB2, por exemplo, HERCEPTIN® (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA).

Inibidores do EGFR estão descritos, por exemplo, em WO 95/19970 (publicado em 27 de julho de 1995), WO 98/14451 (publicado em 9 de abril de 1998), WO 98/02434 (publicado em 22 de janeiro de 1998) e na

Patente U.S. 5.747.498 (emitida em 5 de maio de 1998). Agentes inibidores do EGFR incluem, mas não estão limitados, aos anticorpos monoclonais C225 e 22Mab anti-EGFR (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA), os compostos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA) e OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) e toxina de fusão EGF (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

Inibidores VEGF, por exemplo AG-13736 (Pfizer, Inc.) também podem ser combinados ou co-administrados com a composição. Inibidores VEGF estão descritos, por exemplo, em WO 99/24440 (publicado em 20 de maio de 1999), no Pedido Internacional PCT PCT/IB99/00797 (requerido em 3 de maio de 1999), em WO 95/21613 (publicado em 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado em 2 de dezembro de 1999), Patente U.S. Nº 5.834.504 (emitida em 10 de novembro de 1998), WO 98/50356 (publicada em 12 de novembro de 1998), Patente U.S. 5.883.113 (emitida em 16 de março de 1999), Patente U.S. 5.886.020 (emitida em 23 de março de 1999), Patente U.S. 5.792.783 (emitida em 11 de agosto de 1998), Patente U.S. Nº 6.534.524, WO 99/10349 (publicado em 4 de março de 1999), WO 97/32856 (publicado em 12 de setembro de 1997), WO 97/22596 (publicado em 26 de junho de 1997), WO 98/54093 (publicado em 3 de dezembro de 1998), WO 98/02438 (publicado em 22 de janeiro de 1998), WO 99/16755 (publicado em 8 de abril de 1999) e WO 98/02437 (publicado em 22 de janeiro de 1998), todos os quais são aqui incorporados por referência na sua totalidade. Outros exemplos de alguns inibidores VEGF específicos são IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); Avastin® ou bevacizumab, um anticorpo monoclonal anti-VEGF (Genentech, Inc. of South San Francisco, California); e angiozima, uma ribozima sintética da Ribozyme (Boulder, Colorado) e Chiron (Emeryville, Califórnia).

Inibidores do receptor de ErbB2, tais como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), e os anticorpos monoclonais AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of the Woodlands, Texas, USA) e 2B-1 (Chiron) podem ser adminis-

trados em combinação com a composição. Tais inibidores erbB2 incluem aqueles descritos em WO 98/02434 (publicado em 22 de janeiro de 1998), WO 99/35146 (publicado em 15 de julho de 1999), WO 99/35132 (publicado em 15 de julho de 1999), WO 98/02437 (publicado em 22 de janeiro de 1998), WO 97/13760 (publicado em 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado em 27 de julho de 1995), Patente U.S. Nº 5.587.458 (emitida em 24 de dezembro de 1996) e Patente U.S. 5.877.305 (emitida em 2 de março de 1999), cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Inibidores do receptor ErbB2 úteis na presente invenção são também descritos no Pedido Provisório U.S. Nº 60/117.341, requerido em 27 de janeiro de 1999, e no Pedido Provisório U.S. Nº 60/117.346, requerido em 27 de janeiro de 1999, ambos os quais são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

Outros agentes antiproliferativos que podem ser usados incluem inibidores da enzima farnesil proteína transferase e inibidores do receptor da tirosina quinase PDGFr, incluindo os compostos revelados e reivindicados nos seguintes pedidos de patente U.S.: 09/221946 (requerido em 28 de dezembro de 1998); 09/454058 (requerido em 2 de dezembro de 1999); 09/501163 (requerido em 9 de fevereiro de 2000); 09/539930 (requerido em 31 de março de 2000); 09/202796 (requerido em 22 de maio de 1997); 09/384339 (requerido em 26 de agosto de 1999); e 09/383755 (requerido em 26 de agosto de 1999); e os compostos revelados e reivindicados nos seguintes pedidos de patente provisórios U.S.: 60/168207 (requerido em 30 de novembro de 1999); 60/170119 (requerido em 10 de dezembro de 1999); 60/177718 (requerido em 21 de janeiro de 2000); 60/168217 (requerido em 30 de novembro de 1999), e 60/200834 (requerido em 1º de maio de 2000). Cada um dos pedidos de patente e pedidos de patente provisórios precedentes é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

O composto de fórmula 1, ou sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos tipos, podem também ser usados com outros agentes úteis no tratamento de crescimento celular anormal ou câncer incluindo, mas sem se limitar, a agentes capazes de aumentar as respostas imunes antitumo-

rais, tais como anticorpos CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4) e outros agentes capazes de bloquear CTLA4; e agentes antiproliferativos tais como outros inibidores da farnesil proteína transferase. Anticorpos CTLA4 específicos que podem ser usados na presente invenção incluem aqueles descritos no Pedido Provisório U.S. 60/113.647 (requerido em 23 de dezembro de 1998), o qual é por meio disto incorporado por referência na sua totalidade.

Exemplos específicos da terapia de combinação podem ser encontrados na Publicação PCT Nº WO 03/015608 e na WO 04/045523 (Publicação de Patente U.S. Nº 2004-0152759), as descobertas das quais são aqui incorporadas por referência nas suas totalidades.

A invenção também inclui métodos do uso dos compostos marcados isotopicamente, os quais são idênticos àqueles citados no composto de fórmula 1, mas para o fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo com uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em um composto de fórmula 1 incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F e ^{38}Cl , respectivamente. Métodos de uso de um composto de fórmula 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do tipo, o qual contenha os isótopos anteriormente mencionados e/ou outros isótopos de outros átomos estão dentro do escopo desta invenção. Certos compostos isotopicamente marcados, por exemplo, aqueles nos quais os isótopos radioativos tais como ^3H e ^{14}C são incorporados, são úteis nos ensaios de distribuição de tecido do fármaco e/ou substrato. Isótopos tritiados, isto é, ^3H , e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e capacidade de detecção. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, isto é, ^2H , pode produzir certas vantagens terapêuticas resultantes de uma maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia vida *in vivo* aumentada ou requerimentos de dosagem reduzidos e, desta forma, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Composto isotopicamente marcado de fórmula 1, ou um sal ou solvato do tipo farma-

ceuticamente aceitável do tipo, pode ser geralmente preparado executando os procedimentos descritos para o composto não-marcado, substituindo um reagente isotopicamente marcado prontamente disponível para um reagente não-isotopicamente marcado.

5 DEFINIÇÕES

"Crescimento celular anormal", conforme aqui utilizado, a não ser que seja indicado de outra forma, se refere ao crescimento celular que é independente de mecanismos regulatórios normais (por exemplo, perda de inibição do contato). Isto inclui o crescimento anormal de: (1) células tumorais (tumores) que proliferam pela expressão de uma tirosina quinase modificada ou a superexpressão de um receptor da tirosina quinase; (2) células benignas e malignas de outras doenças proliferativas nas quais a ativação aberrante da tirosina quinase ocorre; e (4) quaisquer tumores que proliferam por receptor das tirosinas quinases.

O termo "tratando", conforme aqui utilizado, a não ser que seja indicado de outra forma, significa reverter, aliviar, inibir o progresso de ou prevenir o distúrbio ou condição para a qual tal termo se aplica, ou um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição. O termo "tratamento", conforme aqui utilizado, a não ser que seja indicado de outra forma, se refere à ação de tratar como "tratando" é definido imediatamente acima.

A frase "sal/sais farmaceuticamente aceitável/aceitáveis", conforme aqui utilizado, a não ser que seja indicado de outra forma, inclui sais de grupos ácidos ou básicos os quais podem estar presentes em um composto. Compostos que são básicos na natureza são capazes de formar uma ampla variedade de sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos básicos são aqueles que formam sais de adição de ácido não-tóxicos, isto é, sais contendo ânions farmacologicamente aceitáveis, tais como sais de acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bistosilato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, glu-

conato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclasto, tosilato, triethiodode e valerato. Sais particularmente preferidos incluem sais de maleato.

O termo "pró-fármaco", conforme aqui utilizado, a não ser que seja indicado de outra forma, significa compostos que são precursores de fármaco, os quais após a administração liberam o fármaco *in vivo* através de alguns processos químicos ou fisiológicos (por exemplo, um pró-fármaco ao ser levado até o pH fisiológico é convertido na forma de fármaco desejada).

"Cronograma de dosagem contínuo", conforme aqui utilizado, a não ser que seja indicado de outra forma, se refere a um cronograma de dosagem em que o composto de fórmula 1, ou uma forma de dosagem compreendendo o composto de fórmula 1, é administrado durante um período de tratamento sem um período de repouso. Por todo o período de tratamento de um cronograma de dosagem contínuo, o composto de fórmula 1, ou uma forma de dosagem compreendendo o composto de fórmula 1, pode ser administrado, por exemplo, diariamente, ou dia sim dia não, ou a cada três dias. Em um dia quando o composto de fórmula 1, ou uma forma de dosagem compreendendo o composto de fórmula 1 é administrado, ele pode ser administrado em uma dose individual ou em múltiplas doses no decorrer do dia.

"Cronograma de dosagem intermitente", conforme aqui utilizado, a não ser que seja indicado de outra forma, se refere a um cronograma de dosagem que compreende um período de tratamento e um período de repouso. Por todo o período de tratamento de um cronograma de dosagem intermitente, o composto de fórmula 1, ou uma forma de dosagem compreendendo o composto de fórmula 1 pode ser administrado, por exemplo, diariamente, ou dia sim dia não, ou a cada três dias. No dia quando o composto de fórmula 1 ou uma forma de dosagem compreendendo o composto de

fórmula 1 é administrado, ele pode ser administrado em uma dose individual, ou em múltiplas doses no decorrer do dia. Durante o período de repouso, o composto de fórmula 1 ou uma forma de dosagem compreendendo o composto de fórmula 1 não é administrado. Em um regime de dosagem intermitente, o período de tratamento é tipicamente de 10 a 30 dias, tal como de 2, 3 ou 4 semanas, e o período de repouso é tipicamente de 3 a 15 dias, tal como de 1 ou 2 semanas. A combinação de qualquer período de tratamento de 10 a 30 dias com qualquer período de repouso de 3 a 15 dias é contemplada. Regimes de dosagem intermitentes podem ser expressos como período de tratamento em semanas / período de repouso em semanas. Por exemplo, um cronograma de dosagem intermitente 4/1 se refere a um cronograma de dosagem intermitente em que o período de tratamento é de quatro semanas e o período de repouso é de uma semana. Um cronograma de dosagem intermitente 4/2 se refere a um cronograma de dosagem intermitente em que o período de tratamento é de quatro semanas e o período de repouso é de duas semanas. Semelhantemente, um cronograma de dosagem intermitente 3/1 se refere a um cronograma de dosagem intermitente em que o período de tratamento é de três semanas e o período de repouso é de uma semana.

20 Resposta Completa (CR), conforme aqui utilizado, a não ser que seja indicado de outra forma, se refere ao desaparecimento de todas as lesões mensuráveis e não-mensuráveis e a nenhum aparecimento de novas lesões em um paciente sob o tratamento do composto de fórmula 1, seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do tipo ou uma mistura desses.

25 Resposta Parcial (PR), conforme aqui utilizado, a não ser que seja indicado de outra forma, se refere a pelo menos um decréscimo de 30% na soma das LDs das lesões alvo (tomando como referência a soma da linha de base), sem a progressão de lesões não-alvo e o não-aparecimento de novas lesões em um paciente sob o tratamento do composto de fórmula 1, seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do tipo ou uma mistura desses.

30

Deve ser ainda percebido que regimes de dosagem podem ser

ajustados por uma pessoa versada na técnica para acomodar de forma mais conveniente a coordenação dos regimes de dosagem de um composto de fórmula 1, ou um sal ou solvato do tipo farmaceuticamente aceitável, e agentes terapêuticos adicionais, se tais ajustes forem terapeuticamente aceitáveis. Por exemplo, se um agente terapêutico adicional for administrado como uma infusão uma vez a cada 4 semanas, um regime de dosagem de um composto de fórmula 1, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do tipo, de 3/1 ou 2/2, ou um regime de dosagem contínuo, poderia melhor coordenar com o regime do agente terapêutico adicional.

Conforme aqui utilizado, "um composto de fórmula 1" ou "composto 1" se refere à 5-[(Z)-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. Também deve ser entendido que qualquer referência a "um composto de fórmula 1" ou "composto 1" ou "5-[(Z)-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida" também se refere a qualquer sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do tipo, ou a misturas dos tipos. Preferivelmente o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de maleato.

Referências às quantidades de um composto de fórmula 1 se referem às quantidades equivalentes de base livre. Por exemplo, se um composto de fórmula 1 é usado na forma de um sal, referência a "50 mg do composto 1" ou "50 mg do composto 1", equivalente de base livre" significa a quantidade de sal que poderia ser necessária para proporcionar 50 mg de base livre na dissociação completa do sal.

Conforme aqui utilizado, " $C_{\max}$ " se refere à concentração plasmática máxima; $t_{\max}$ se refere ao tempo quando a $C_{\max}$ ocorre após a administração da dosagem; AUC se refere à área sob a curva concentração plasmática-tempo do tempo zero ao infinito; $t_{1/2}$ se refere à meia-vida de eliminação plasmática; CV % se refere ao coeficiente porcentual de variação; $C_{(\text{durante } 24 \text{ h})}$ se refere à concentração plasmática em 24 h após a dosagem; e QD indica uma vez por dia.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O composto de fórmula **1**, ou sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos tipos, podem ser preparados conforme descrito nas Patentes U.S. Nºs 6.653.308, WO03/070723 (US 2003/0092917) e WO2005-033098 (US 2005-0118255), as quais são incorporadas aqui por referência. Certos

5 materiais de partida podem ser preparados de acordo com métodos familiares para aquelas pessoas versadas na técnica e certas modificações sintéticas podem ser feitas de acordo com métodos familiares para aquelas pessoas versadas na técnica. Formulações preferidas do composto **1** são reveladas em WO 04/024127 (US 2004/29930), as quais são aqui incorporadas

10 por referência.

O composto de fórmula **1** é capaz de formar uma ampla variedade de diferentes sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Embora tais sais devam ser farmaceuticamente aceitáveis para a administração para mamíferos, é geralmente desejável na prática inicialmente isolar o composto

15 de fórmula **1** da mistura reacional como um sal farmaceuticamente inaceitável e, a seguir, simplesmente converter o último de volta para o composto de base livre por tratamento com um reagente alcalino e subsequentemente converter a última base livre em um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável. Os sais de adição de ácido desses compostos de base desta invenção são prontamente preparados pelo tratamento do composto de

20 base com uma quantidade substancialmente equivalente do ácido orgânico ou mineral escolhido em um meio de solvente aquoso ou em um solvente orgânico adequado, tal como metanol ou etanol. Na evaporação cuidadosa do solvente, o sal sólido desejado é prontamente obtido. O sal de ácido desejado pode também ser precipitado de uma solução da base livre em um

25 solvente orgânico pela adição à solução de um ácido orgânico ou mineral apropriado. Particularmente, o composto de fórmula **1** forma um sal de maleato, conforme descrito em WO 2005-033098 (US 2005-0118255), o qual é conveniente para a administração a mamíferos.

30 A administração do composto de fórmula **1**, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato seu, pode ser efetuada por qualquer método que permita a distribuição do composto ao sítio de ação. Estes métodos in-

cluem administração pelas vias orais, vias intraduodenais, injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão, intraocular (tópica, conjuntival, intra-vítrea ou "sub-Tenon"), tópica e retal.

O composto pode, por exemplo, ser fornecido em uma forma adequada para administração oral como um comprimido, cápsula, pílula, pó, 5 formulação de liberação sustentada, solução, suspensão, para injeção parenteral como solução, suspensão ou emulsão estéril, para administração tópica como um ungüento ou creme ou para administração retal como um supositório. O composto pode estar nas formas de dosagem unitárias adequadas para administração individual de dosagens precisas. Preferivelmen- 10 te, formas de dosagem incluem um veículo ou excipiente farmacêutico convencional e o composto de fórmula 1, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do tipo como um ingrediente ativo. Além disso, formas de dosagem podem incluir outros agentes, veículos, adjuvantes farmacêuticos ou medicinais, etc. Formulações preferidas de um composto de fórmula 1 15 são reveladas em WO 04/024127 (US 2004/229930).

Formas de administração parenteral exemplares incluem soluções ou suspensões em soluções aquosas estéreis, por exemplo, soluções de dextrose ou propilenoglicol aquosas. Tais formas de dosagem podem ser 20 adequadamente tamponadas, caso desejado.

Veículos farmacêuticos adequados incluem diluentes ou enchi-mentos inertes, água e vários solventes orgânicos. A composição farmacêutica pode, caso desejado, conter ingredientes adicionais tais como aromati- zantes, ligantes, excipientes e semelhantes. Desta forma, para administra- 25 ção oral, comprimidos contendo vários excipientes, tais como ácido cítrico, podem ser empregados juntamente com vários desintegrantes tais como amido, ácido algínico e certos silicatos complexos e com agentes ligantes tais como sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco são geral- 30 mente úteis para propósitos de formação de comprimidos. Composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas em cápsulas de ge- latina de enchimento macio e duro. Materiais preferidos para isso incluem

lactose ou açúcar de leite e polietilenoglicóis de alto peso molecular. Quando suspensões aquosas ou elixires são desejados para administração oral, o composto ativo ali pode ser combinado com vários agentes adoçantes ou aromatizantes, materiais corantes ou corantes e, caso desejado, agentes emulsificantes ou agentes suspensores, juntamente com diluentes tais como água, etanol, propilenoglicol, glicerina ou combinações dos tipos .

Em modalidades preferidas das formas de dosagem da invenção, a forma de dosagem é uma forma de dosagem oral, mais preferivelmente, um comprimido ou uma cápsula.

Em modalidades preferidas dos métodos da invenção, o composto de fórmula 1, ou um sal ou solvato do tipo farmacologicamente aceitável, é administrado oralmente, tal como, por exemplo, usando uma forma de dosagem oral conforme descrito na Publicação de Patente U.S. Nº US 2004/229.930, e na Publicação PCT correspondente Nº WO 04/024127.

Os métodos incluem a administração do composto de fórmula 1, ou um sal ou solvato do tipo farmacologicamente aceitável, usando qualquer regime de dosagem desejado. Em uma modalidade específica, o composto é administrado uma vez por dia ("quaque die", ou QD), ou duas vezes por dia ("bis in die", ou BID), embora a administração mais ou menos freqüente esteja dentro do escopo da invenção. O composto pode ser administrado ao mamífero, incluindo um ser humano, em um estado alimentado ou em jejum, preferivelmente em um estado em jejum (sem comida ou bebida 2 horas antes e depois da administração).

Métodos de preparação de várias formas de dosagem com uma quantidade específica do composto de fórmula 1 são conhecidos, ou serão aparentes para aquelas pessoas versadas na técnica. Para exemplos, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª edição (1975).

Valores de C_{max} , ou concentrações plasmáticas totais máximas, de um composto de fórmula 1 podem ser medidas de acordo com as técnicas bem conhecidas pelas pessoas versadas na técnica. Por exemplo, depois de um composto de fórmula 1 ter sido administrado a um mamífero,

amostras de sangue podem ser tomadas em pontos de tempo fixos durante um período de tempo (por exemplo, 24 horas) e a concentração do soro ou plasmática do composto de fórmula 1 pode ser medida usando técnicas analíticas padrões conhecidas na técnica. Determinações de $C_{\max}$ *in vivo* podem, a seguir, ser feitas pela marcação da concentração de soro ou plasmática do composto de fórmula 1 ao longo da ordenada (eixo geométrico y) contra o tempo ao longo da abscissa (eixo geométrico x).

EXEMPLOS

Aspectos particulares da presente invenção podem ser adicionalmente descritos por referência aos exemplos abaixo. Os exemplos abaixo são tencionados para ilustrar modalidades particulares da presente invenção e não são tencionados para limitar o escopo da invenção de qualquer forma.

EXEMPLO 1: ESTUDO *IN VIVO* EM PACIENTES COM TUMOR SÓLIDO

O sal de maleato do composto 1 foi administrado a pacientes humanos com malignidades de tumor sólido não sensíveis a terapias convencionais em um estudo de múltiplos centros de incrementação de dose de fase I. Os tipos de malignidades de tumor incluíram carcinoma colo-retal, carcinoma de célula retal, carcinoma esofageal, carcinoma de timo, mastocitose, câncer de pulmão e neoplasia endócrina múltipla do tipo II. Os pacientes foram tratados em grupos de 6 com doses QD incrementadas (uma por dia) do sal de maleato do composto 1 sob condições de jejum. Cada ciclo de estudo de 5 semanas consistiu de 4 semanas de tratamento seguido por 1 semana de repouso (cronograma 4/1), ou dosagem contínua sem qualquer período de repouso.

Perfis farmacocinéticos completos foram coletados no Dia 1 do Ciclo 1 (C1D1), no Dia 28 do Ciclo 1 (C1D28) e no Dia 28 do Ciclo 2 (C2D28). Parâmetros farmacocinéticos preliminares para os primeiros 44 pacientes, isto é, os primeiros 7 grupos de dosagem, foram estimados usando tempos de coleta nominais e dados bioanalíticos sem qualidade garantida e de qualidade controlada. Estes dados são resumidos na Tabela 1A e na Tabela 1B. As quantidades de dosagem na Tabela 1A e na Tabela 1B são quantidades equivalente de base livre.

TABELA 1A. PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS PLASMÁTICOS MÉDIO PRELIMINARES (%CV) EM INDIVÍDUOS COM TUMORES SÓLIDOS

Cronograma de dosagem	Ciclo e dia de estudo	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)	C _(durante 24 h) (ng/mL)
25 mg QD (4/1)	C1D1 (n = 6)	55,1 (65)	2,8 (125)	547 (29)	11,9 (22)	13,8 (41)
	C1D28 (n = 6)	72,9 (34)	2,7 (57)	809 (37)	24,8 (32)	21,1 (52)
	C2D28 (n = 5)	61,8 (53)	3,2 (34)	794 (47)	17,7 (30)	21,4 (54)
50 mg QD (4/1)	C1D1 (n = 6)	84,6 (47)	2,8 (47)	888 (47)	10,8 (32)	20,8 (84)
	C1D28 (n = 5)	126,2 (48)	6,6 (148)	1348 (52)	24,0 (29)	50,8 (123)
	C2D28 (n = 3)	173,0 (81)	3,3 (125)	1794 (80)	18,9 (33)	44,2 (95)
100 mg QD (4/1)	C1D1 (n = 7)	270,3 (53)	2,6 (44)	2479 (46)	12,5 (79)	86,8 (114)
	C1D28 (n = 6)	413,4 (82)	2,7 (31)	6054 (107)	22,0 (46)	110,9 (133)
	C2D28 (n = 4)	180,9 (82)	13,5 (90)	2802 (77)	23,0 (56)	156,4 (109)
150 mg QD (4/1)	C1D1 (n = 7)	421,1 (51)	1,6 (34)	3373 (54)	13,6 (59)	81,7 (101)
	C1D28 (n = 5)	299,2 (37)	1,8 (72,4)	2958 (59)	19,3 (35)	75,8 (83)
	C2D28 (n = 4)	268,9 (45)	3,0 (39)	3094 (51)	13,2 (42)	54,6 (64)
200 mg QD (4/1)	C1D1 (n = 6)	262,5 (88)	8,7 (96,2)	3435 (79)	18,8 (58)	147,0 (125)
	C1D28 (n = 5)	560,6 (40)	6,6 (121)	8207 (33)	26,9 (32)	259,0 (45)
	C2D28 (n = 5)	375,2 (36)	5,6 (77)	6269 (43)	15,3 (8)	211,2 (56)
250 mg QD (4/1)	C1D1 (n = 6)	848,3 (36)	3,7 (66)	7581 (33)	11,5 (57)	142,9 (76)
	C1D28 (n = 4)	733,5 (39)	4,5 (43)	9812 (26)	22,4 (6)	245,5 (51)
	C2D28 (n = 4)	748,5 (71)	5,5 (55)	9770 (54)	13,2 (25)	278,8 (84)
100 mg QD (contínuo)	C1D1 (n = 6)	170,9 (42)	4,3 (32)	1802 (44)	12,9 (32)	34,1 (67)
	C1D28 (n = 6)	254,7 (21)	3,3 (16)	2988 (28)	11,4 (43)	63,0 (36)
	C2D28 (n = 4)	250,0 (33)	3,7 (73)	3234 (22)	13,8 (45)	62,8 (42)

TABELA 1B. CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA (NG/ML) APÓS A ÚLTIMA DOSE NO CICLO 1 DIA 28

5

Tempo nominal (h)	25 mg QD 4/1 (n = 6)	50 mg QD 4/1 (n = 5)	100 mg QD 4/1 (n = 6)	150 mg QD 4/1 (n = 5)	200 mg QD 4/1 (n = 5)	250 mg QD 4/1 (n = 6)	100 mg QD contínuo (n = 4)	150 mg QD contínuo (n = 6)
0	22,23	37,22	120,71	99,82	352,60	64,54	283,68	123,53
1	50,13	72,27	218,27	184,36	407,80	106,60	231,50	243,87
2	46,72	84,49	325,83	251,80	408,20	176,88	524,00	452,73
3	46,95	85,64	336,83	267,96	395,60	250,00	459,50	407,13
4	58,28	81,10	344,47	230,80	441,40	200,50	560,00	519,17
6	50,27	71,30	312,50	160,76	463,40	157,00	707,00	471,00
8	41,28	68,60	261,37	142,08	348,60	161,17	395,33	404,50
10	36,75	59,38	207,70	131,64	361,20	141,08	565,50	345,00

Tempo nominal (h)	25 mg QD 4/1 (n = 6)	50 mg QD 4/1 (n = 5)	100 mg QD 4/1 (n = 6)	150 mg QD 4/1 (n = 5)	200 mg QD 4/1 (n = 5)	250 mg QD 4/1 (n = 6)	100 mg QD contínuo (n = 4)	150 mg QD contínuo (n = 6)
12	30,10	50,43	203,50	91,26	355,25	130,27	377,00	465,33
20	19,49	30,50	311,45	42,91	189,00	53,63	264,67	104,47
24	21,08	24,28	110,94	94,75	259,00	62,97	245,50	270,60
48	6,24	25,36	60,79	31,20	87,64			
72	2,61	7,89	16,08	9,08	31,40			
96	1,58	16,96	9,96	4,17	12,96			
144	0,63	3,27	2,94	1,52	4,77			

No cálculo dos dados C2D28 para o cronograma de dosagem de 25 mg de QD 4/1, os dados de um paciente foram excluídos, que teve elevadas concentrações plasmáticas incomuns ($C_{\max} = 394$ ng/mL); $AUC_{(0-24)} = 6997$ ng.h/mL); a razão para as exposições aproximadamente 5 vezes mais elevadas no C2D28 em comparação com C1D28 nesse paciente são desconhecidas.

O composto de fórmula 1 administrado no estado de jejum foi absorvido nas primeiras 6 horas depois da dosagem. A meia vida plasmática terminal média ($t_{1/2}$) em 24 horas depois da dosagem no C1D1 variou de 10,8 até 18,8 horas. Para pacientes no cronograma de dosagem 4/1, na coletânea das amostras de sangue por 144 horas (durante o período de lavagem) depois da última dose no Dia 28 do ciclo de dosagem, uma $t_{1/2}$ mais longa foi identificada; estimativas da média para essa $t_{1/2}$ variaram de 13,2 até 26,9 horas pelos grupos de dose. Essa fase de eliminação mais longa ocorreu mais tarde, geralmente aproximadamente em 72 horas depois da dosagem, e depois das concentrações de plasma já terem declinado significativamente. Não houve alteração no perfil de eliminação de plasma geral para o fármaco pelos grupos de 25 a 250 mg avaliados até agora.

Baseando-se na $t_{1/2}$ efetiva, não houve acúmulo inesperado do fármaco com dosagem contínua na maioria dos indivíduos, conforme visto a partir das exposições de plasma no Dia 28 da dosagem. Também, quando comparando a $C_{\max}$ de C1D28 de 100 mg de QD contínuo, com $C_{\max}$ de C2D28 de 100 mg de QD contínuo na Tabela 1A, os dados mostraram que

não houve acúmulo de fármaco no plasma dos pacientes sofrendo dosagem de 100 mg de QD contínuo do ciclo 1 para o ciclo 2. A mesma conclusão foi tirada quando a AUC_{0-24} de C1D28 e aquela do C2D28 de 100 mg de QD contínuo na Tabela 1A foram comparadas.

5 O estado estabilizado foi antecipado na primeira semana de dosagem. Conforme visto na Tabela 1B, a extrapolação além das concentrações plasmáticas medidas em 144 horas (durante o período de repouso depois da última dose do Ciclo 1) indicou que as concentrações do composto de fórmula 1 declinaram até níveis negligíveis (< 5 ng/mL) antes do início da
10 dosagem no ciclo seguinte.

Os dados reportados aqui dos primeiros 44 pacientes demonstraram, de um modo geral, uma farmacocinética dose-linear. Por exemplo, de acordo com os dados na Tabela 1A, a $AUC_{(0-24)}$ média C2D28 do estado estável foi 794 e 9770 ng.h/mL para os grupos de dosagem de 25 e 250 mg
15 (cronograma 4/1), respectivamente, o que representou incrementos de $AUC_{(0-24)}$ de 1:12 para incrementos de dose de 1:10, respectivamente. Também, por exemplo, de acordo com a Tabela 1B, a concentração plasmática média em um certo ponto de tempo, de composto de fórmula 1, foi aproximadamente proporcional à quantidade do composto 1 administrado. Por e-
20 xemplo, na hora 4, a concentração plasmática média de 25 mg de QD 4/1, 50 mg de QD 4/1 e 150 mg de QD 4/1 é 58,28, 81,10 e 230,8 ng/mL, respectivamente.

Em resumo, a farmacocinética plasmática do composto de fórmula 1 nesse estudo em pacientes com tumores sólidos indicou a absorção
25 do fármaco nas primeiras 6 horas depois da dosagem, seguido pela eliminação do plasma com um $t_{1/2}$ efetivo de 11 a 19 horas. Não houve acúmulo de fármaco inesperado com dosagem contínua em comparação com a dosagem no cronograma 4/1.

30 EXEMPLO 2: ESTUDO DE EFICÁCIA EM HUMANOS COM TUMORES SÓLIDOS

50 pacientes foram tratados sob um estudo de múltiplos centros de incremento de dose de pacientes com malignidades de tumores sólidos

não sensíveis às terapias convencionais. Os tipos de malignidades de tumores que os pacientes tinham incluíam carcinoma colo-retal, carcinoma de célula renal, carcinoma esofageal, carcinoma de timo, mastocitose, câncer de pulmão e neoplasia endócrina múltipla tipo II e outras malignidades. Os

5 pacientes foram tratados em grupos de 6 com doses QD incrementadas (uma vez por dia) de um sal de maleato de um composto de fórmula 1. Cada ciclo de estudo foi um ciclo de cinco semanas consistindo em 4 semanas de tratamento seguido por 1 semana de repouso (cronograma 4/1) ou um ciclo de cinco semanas de dosagem contínua sem qualquer período de repouso.

10 Desses 50 pacientes, todos os pacientes foram avaliados para determinações de eficácia. O tamanho do tumor foi medido no final de cada ciclo de tratamento. Dentre os 50 pacientes, 1 paciente apresentou a completa resposta e 7 pacientes apresentaram resposta parcial de redução de tumor de até 30% no volume. A resposta parcial de quatro desses sete

15 pacientes foi confirmada por uma avaliação de repetição quatro semanas mais tarde. A resposta parcial dos outros três pacientes não foi confirmada. O encolhimento tumoral foi determinado ou por varredura de CT ou MRI como por critério RECIST. Estes resultados estão resumidos na tabela 2.

TABELA 2. ESTUDO DE EFICÁCIA EM HUMANOS COM TUMORES SÓLIDOS

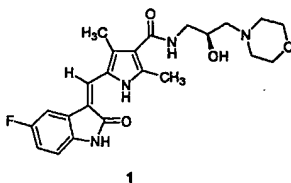
Número do paciente	Tipo de tumor	Ciclo 1	Ciclo 2 e além	Tempo de resposta e resposta
1	Carcinoma celular renal	50 mg QD 4/1	50 mg QD 4/1	Depois do 2º ciclo, PR; CR no ciclo 5
2	Carcinoma de célula biliar	100 mg QD 4/1	100 mg QD 4/1	PR no ciclo 5, confirmado
3	Carcinoma da tireóide	150 mg QD 4/1	150 mg QD 4/1	PR depois do 1º ciclo, confirmado
4	Adenocarcinoma de cólon	150 mg QD 4/1	150 mg QD 4/1	PR depois do 1º ciclo, não confirmado
5	Carcinoma celular renal	250 mg QD 4/1	250 mg QD 4/1	PR depois do 1º ciclo, confirmado
6	Carcinoma de tecido conjuntivo alveolar	250 mg QD 4/1	200 mg QD 4/1	PR, não confirmado
7	Carcinoma de célula renal	150 mg contínuo	150 mg contínuo	PR depois do 1º ciclo, não confirmado
8	Timoma	150 mg contínuo	100 mg contínuo	PR, não confirmado

Na Tabela 2, PR significa resposta parcial, CR significa resposta completa. Durante o 2º ciclo de tratamento do paciente número 1, o paciente equivocadamente aumentou a quantidade tomada para 100 mg de equivalente de base livre por alguns dias.

Todas as referências aqui citadas, incluindo patentes, pedidos de patente, publicações e documentos de prioridade são aqui incorporados por referência nas suas totalidades.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula 1:



ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma mistura do mesmo, em uma quantidade de 5 a 300 mg de equivalente de base livre.

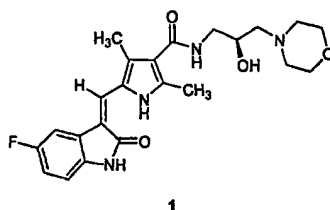
2. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade é de 25 a 300 mg de equivalente de base livre.

3. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade é de 50 a 250 mg de equivalente de base livre.

4. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade é de 100 a 200 mg de equivalente de base livre.

5. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem é uma forma de dosagem oral.

6. Uso de uma quantidade de 5 a 300 mg de equivalente de base livre de um composto de fórmula 1:



ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma mistura do mesmo,

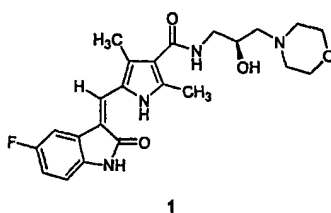
caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para tratamento de câncer em um paciente.

7. Uso de uma quantidade de 5 a 300 mg de equivalente de ba-

se livre de um composto de fórmula 1, ou de um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma mistura do tipo do mesmo,

caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para tratamento de um distúrbio oftálmico relacionado com VEGF ou angiogênese em um paciente.

8. Método de tratamento de câncer em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao paciente de um composto de fórmula 1:



ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma mistura do mesmo, em uma quantidade de 5 a 300 mg de equivalente de base livre por dia.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo consistindo em um tumor estromal gastrointestinal, carcinoma celular renal, carcinoma celular biliar, carcinoma da tireóide, adenocarcinoma de cólon, carcinoma de tecido conjuntivo alveolar, timoma, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não-pequena, um tumor neuroendócrino, câncer de pulmão de célula pequena, mastocitose, glioma, sarcoma, leucemia mielóide aguda, câncer de próstata, linfoma e câncer pancreático.

10. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a quantidade é de 50 a 250 mg de equivalente de base livre.

11. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a quantidade é de 100 a 200 mg de equivalente de base livre.

12. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a quantidade é 150 mg de equivalente de base livre ou 200 mg de equivalente de base livre.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizado pelo fato de que a quantidade é administrada em um cro-

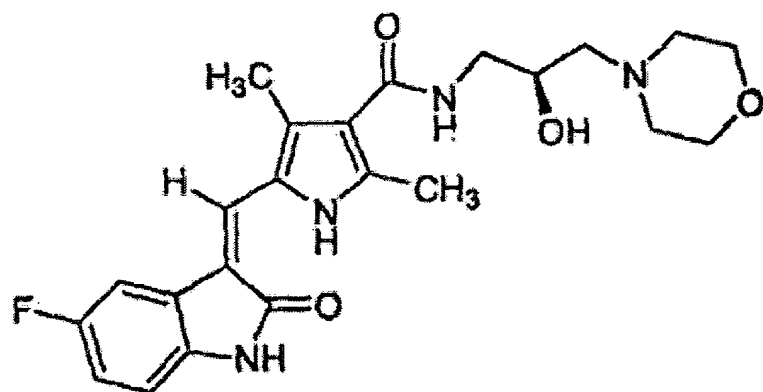
nograma de dosagem contínua.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizado pelo fato de que a quantidade é administrada em um cronograma de dosagem intermitente.

5 15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o cronograma de dosagem intermitente compreende um período de tratamento de 2 a 4 semanas e um período de repouso de 1 a 2 semanas.

10 16. Método de tratamento de um distúrbio oftálmico relacionado com VEGF ou angiogênese em um paciente, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao paciente de um composto de fórmula 1, ou de um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma mistura do mesmo, em uma quantidade de 5 a 300 mg de equivalente de base livre por dia.

15 17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o distúrbio oftálmico é degeneração macular relacionada com a velhice, neovascularização coroidal, retinopatia, retinite, uveíte, oclusão da veia retinal, neovascularização da íris, neovascularização da córnea, edema macular ou glaucoma neovascular.



(I)

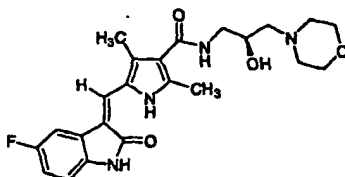
P10616202-9

R06162@2-9

RESUMO

Patente de Invenção: "FORMAS DE DOSAGEM E USO DE UM INIBIDOR DA TIROSINA QUINASE".

A presente invenção refere-se a formas de dosagem de um
5 composto de fórmula 1,



5-[(Z)-(5-fluor-2-oxo-1,2-diidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidróxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, ou sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. A invenção ainda fornece métodos de tratamento do crescimento celular anormal, em um paciente, tais como cânceres, pela administração das formas de dosagem para o paciente. A invenção ainda proporciona métodos de tratamento de um distúrbio oftálmico relacionado com angiogênese ou VEGF em um paciente, pela administração da forma de dosagem ao paciente.