

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 896**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2010** **E 10708552 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014** **EP 2408776**

54 Título: **Uso de un inhibidor de quinasa para el tratamiento del timoma**

30 Prioridad:

20.03.2009 EP 09155745

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

05.03.2014

73 Titular/es:

NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT

72 Inventor/es:

SCABURRI, ANGELA;
PACCIARINI, MARIA ADELE;
CIOMEI, MARINA;
LAFFRANCHI, BERNARD y
COMIS, SILVIA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 445 896 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 un inhibidor de quinasa para el tratamiento del timoma

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al tratamiento de pacientes de timoma y de carcinoma tímico por medio del uso de un inhibidor de peso molecular bajo de CDK (quinasa dependiente de ciclina) competitivo con el ATP y de quinasa A relacionada con tropomiosina (TRKA).

Técnica antecedente

- 10 El timoma es un tumor poco frecuente, pero sin embargo es la neoplasia más habitual del compartimento mediastínico anterior. La incidencia total del timoma maligno en EE.UU. (1973-1998) fue de 0,15 por 100000 personas/año (849 casos) [Fuente: "Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies" Int. J. Cancer, 2003; 105(4): 546-51]. Se considera que el timoma tiene un crecimiento poco activo, pero tiene capacidad para la invasión local, diseminación pleural y metástasis a distancia. Los pacientes con timoma localmente avanzado o diseminado son normalmente sintomáticos, y presentan dolor torácico, disnea, parálisis del nervio frénico, derrame pleural y síndrome de la vena cava superior. Los trastornos inmunitarios también se han asociado con el timoma, y el más común es miastenia gravis (Wright C. Management of thymomas. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 2008; 65(2): 109-20). Los carcinomas tímicos normalmente están avanzados en el momento del diagnóstico, tienen una tasa de recurrencia superior y un peor pronóstico (supervivencia) en comparación con otros timomas (NCI PDQ [Physician Data Query] ®, modificado por última vez el 05/08/2008).
- 15 TRKA parece desempeñar un papel significativo en la biología del timoma. La expresión de receptores de neurotrofina se documentó de hecho de manera específica en los tumores epiteliales tímicos en una serie bastante grande de pacientes (99 pacientes) (Kim DJ, Yang WI, Kim SH, Park IK, Chung KY. Expression of neurotrophin receptors in surgically resected thymic epithelial tumors. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2005; 28(4): 611-6). En este estudio, el patrón de expresión de TRKA se analizó según la clasificación de la OMS para los subtipos histológicos de tumores tímicos. Se descubrió que todos los tipos de tumores (concretamente A, AB, B1, B2, B3, C) mostraban la presencia (mediante inmunotinción) de TRKA, y la proporción de tumores que mostraron una inmunorreactividad intensa se incrementó gradualmente desde el tipo A hasta el tipo C. A la inversa, cualquier tipo de timoma mostró inmunorreactividad hacia TRKB o TRKC, lo que sugiere un papel específico (pendiente de dilucidar adicionalmente) para TRKA en esta enfermedad.
- 20 Además de la clasificación histológica de la OMS mencionada anteriormente del timoma, el sistema de estadificación de Masaoka se emplea habitualmente para determinar la invasividad y para basar la elección terapéutica, ya que el tratamiento óptimo para esta enfermedad depende de su estadio clínico (NCI PDQ [Physician Data Query] ®, modificado por última vez el 05/08/2008). La cirugía (con o sin radioterapia) es la base del tratamiento del timoma en su fase inicial, porque en la mayoría de los casos la enfermedad está localizada. La radiación y la quimioterapia se aplican en general de manera generalizada como procedimientos auxiliares y paliativos. (Kondo K. Optimal therapy for thymoma. J. Med. Invest., 2008; 55(1-2): 17-28). Los timomas invasivos avanzados (tales como tumores con invasión de vasos sanguíneos grandes, diseminación pleural y /o pericárdica, implicación de nódulos linfáticos o metástasis a distancia) normalmente no son tratables mediante la extirpación quirúrgica o la radioterapia sola (Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, et al. Multidisciplinary treatment for advanced invasive thymoma with cisplatin, doxorubicin, and methylprednisolone. J. Thorac. Oncol. 2007; 2(1): 73-8). Los timomas localmente avanzados o metastásicos se tratan a menudo con modalidades de tratamiento combinado, que incluyen radiación y quimioterapia. Los timomas son en general tumores quimiosensibles. De hecho se demostró que la quimioterapia tiene una actividad antitumoral significativa contra los timomas inextirpables, recurrentes o metastásicos, que produce una respuesta objetiva global en una media de dos tercios de los pacientes y remisiones completas en un tercio. La quimioterapia de combinación basada en cisplatino/doxorubicina [régimen PAC (cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida) o régimen ADOC (doxorubicina, cisplatino, vincristina, ciclofosfamida)] parece producir la mejor tasa de respuesta global y supervivencia. También se usa otra quimioterapia combinada y/o de agente único con cisplatino, etopósido, ifosfamida, epirrubicina, maitansina y esteroides (Kondo K., 2008, véase anteriormente). De todas formas todavía no se ha determinado una estrategia óptima de tratamiento, y se necesitan otros fármacos para mejorar el resultado en pacientes con tumores invasivos avanzados (Yokoi K, 2007).
- 40
- 45
- 50

El documento WO2008/025512 describe inhibidores de pirroloisoquinolina de quinazinas que son útiles para el tratamiento del cáncer, lo que incluye el timoma.

Por lo tanto existe una necesidad médica insatisfecha de nuevos agentes potentes para el tratamiento del timoma y en particular del carcinoma tímico. La presente invención aborda este problema.

Compendio de la invención

La invención proporciona un compuesto de peso molecular bajo capaz de inhibir CDKs (en particular el complejo CDK2/Ciclina A) y las rutas de señalización de TRKA, y eficaz en la inhibición de la proliferación del timoma y en particular del carcinoma tímico.

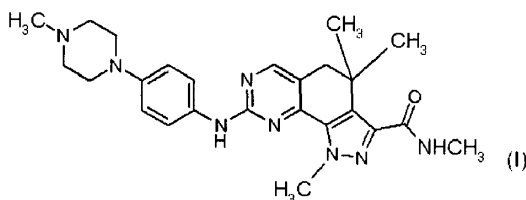
- 5 El compuesto de la presente invención que muestra la actividad deseada es una pirazoloquinazolina diseñada para seleccionar como objetivo el bolsillo de ATP de las proteína quinasas. El compuesto ha demostrado ser un inhibidor potente competitivo con el ATP de las CDKs. Se ha descubierto que el compuesto también exhibe una potencia inhibitoria significativa hacia TRKA.

- 10 En vista de su actividad biológica, el compuesto de la invención ofrece una vía nueva para el desarrollo de un tratamiento para la población de pacientes que padecen timoma y carcinoma tímico.

De hecho, en un estudio de Fase I, dos pacientes de carcinoma tímico mostraron una respuesta tumoral objetiva.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un método para tratar un timoma.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "timoma" incluye las 6 categorías histológicas (tipos A, AB, B1, B2, B3, C) indicadas por la clasificación de la OMS de 1999 (Rosai J, Sobin L. Histological typing of tumors of the thymus. World Health Organization. International histological classification of tumours. Heidelberg: Springer-Verlag, 1999) y por lo tanto incluye las histologías del "timoma" y del "carcinoma tímico", según la última clasificación de la OMS (2004) en la que el subtipo B3 de timoma se clasifica también como carcinoma tímico diferenciado y el subtipo C de timoma se clasifica como carcinoma tímico (Travis W et al., eds. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2004).

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) anterior se usa en un método para tratar un carcinoma tímico.

- 25 El compuesto de fórmula (I) tiene el nombre químico metilamida de ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolin-3-carboxílico. Se puede preparar como se describió en el documento WO2004104007, está dotado de una actividad inhibitoria de proteína quinasas y así es útil en la terapia como agente antitumoral. En particular, la preparación preferida del compuesto de fórmula (I) es la descrita en el ejemplo 58 de la Solicitud de Patente Internacional mencionada anteriormente.

- 30 Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, p.ej., ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico, y similares.

- 35 Se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I) a un sujeto tras la determinación de que el sujeto tiene una enfermedad o afección indeseada que se beneficiaría del tratamiento con dicho compuesto. El personal médico o clínico puede hacer la determinación como parte del diagnóstico de una enfermedad o afección en un sujeto. El compuesto se puede usar también en la prevención de tales afecciones, que se puede considerar como la reducción de la probabilidad de que un sujeto tenga una o más de las afecciones.

- 40 Tal como se usa en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para llevar a cabo su propósito deseado. La determinación de las cantidades eficaces se halla dentro de la capacidad de los expertos en la técnica basándose en la consecución de un efecto deseado. Una cantidad eficaz dependerá de factores que incluyen, pero sin limitación, el tamaño de un sujeto y/o el grado en el que ha progresado la enfermedad o afección indeseada que padece un sujeto. La cantidad eficaz dependerá también de si el compuesto se administra al sujeto en una única dosis o periódicamente a lo largo del tiempo.

- 45 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención se destina al tratamiento de sujetos. Tal como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase mamífera: seres humanos, primates no humanos tales como

chimpancés, y otros simios y especies de simios; animales de granja tales como ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de Indias, y similares.

Los ejemplos de animales no mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, peces y similares.

- 5 El término "tratar", tal como se usa en la presente memoria, incluye conseguir un beneficio terapéutico. Beneficio terapéutico quiere decir la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Por ejemplo, en un paciente de cáncer, el beneficio terapéutico incluye la erradicación o mejora del cáncer subyacente. Además, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de forma que se observa una mejora en el paciente, a pesar del hecho de que el paciente puede padecer todavía el trastorno subyacente.

Otro objetivo de la presente invención es una combinación terapéutica que comprende (a) el compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente y (b) uno o más agentes químicos citotóxicos o citostáticos, para el uso en un método para tratar un timoma. Preferiblemente, el timoma es un carcinoma tímico.

- 15 Los agentes químicos citostáticos o citotóxicos ejemplares incluyen agentes alquilantes (por ejemplo mostazas de nitrógeno, tales como Ciclofosfamida e Ifosfamida), agentes similares a los alquilantes (es decir, derivados de Platino, tales como Cisplatino y Carboplatino), inhibidores de topoisomerasa II [por ejemplo Antraciclinas (tales como doxorubicina y epirubicina) y Podofilotoxinas (tales como etopósido)], agentes antimicrotubulares (tales como taxanos, vincristina y maitansina), esteroides, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (p.ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes anti-receptor de factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p.ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, y similares.

- 20 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente mezclada con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento de timomas, preferiblemente de carcinomas tímicos.

En una realización adicional, la composición farmacéutica según la invención comprende además uno o más agentes químicos citotóxicos o citostáticos.

- 25 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales, y se administran en una forma farmacéutica adecuada.

- 30 Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p.ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p.ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes de unión, p.ej., almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, p.ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico; mezclas efervescentes; materias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulación, compresión, revestimiento con azúcar, o revestimiento con películas.

- 35 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p.ej., jarabes, emulsiones o suspensiones.

Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico).

- 40 En el uso terapéutico, el compuesto de fórmula (I) se administra a un sujeto a niveles de dosis de alrededor de 10 mg/m² a alrededor de 400 mg/m² de superficie corporal por día. Un nivel de dosis de alrededor de 20 mg/m² a 200 mg/m² constituye un intervalo especialmente adecuado. Para un sujeto humano adulto se puede usar como ejemplo no limitante una dosis de alrededor de 20 mg a alrededor de 800 mg por dosis, más preferiblemente de alrededor de 40 mg a alrededor de 400 mg por dosis, de 1 a 28 días consecutivos. Un calendario preferido de tratamiento consiste en una dosis de 150 mg/día durante cuatro días de tratamiento seguido de tres días de descanso durante tres semanas en un ciclo de cuatro semanas. De manera alternativa, también son adecuados los siguientes calendarios de tratamiento: una dosis de 150 mg/día durante siete días de tratamiento seguido de siete días de descanso en un ciclo de dos semanas; o una dosis de 48-72 mg/m²/día (que corresponde a alrededor de 80-120 mg/día) durante catorce días de tratamiento seguido de siete días de descanso en un ciclo de tres semanas. Los calendarios de tratamiento anteriores están destinados a repetirse periódicamente hasta que esté indicado médicamente.

Se pueden usar dosis más bajas o más altas de las descritas en la presente memoria, según sea necesario. Tales dosis, sin embargo, se pueden alterar dependiendo de varias variables, que no se limitan a la actividad del compuesto usado, la afección a tratar, el modo de administración, el régimen de tratamiento, las necesidades del sujeto individual, la gravedad de la afección a tratar y el criterio del médico que aplica el tratamiento. Los intervalos anteriores son meramente ilustrativos, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande, y no son infrecuentes las desviaciones considerables de estos valores recomendados.

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin plantear ninguna limitación a ella, se dan ahora los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Formato de Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) para quinasas

Este ensayo permite la medida de la inhibición de la actividad quinasa de una enzima específica obtenida con el compuesto de ensayo. Se pueden ensayar diferentes quinasas en paralelo.

Un sustrato biotinilado se trans-fosforila mediante una quinasa específica en presencia de ATP que incluye un marcador de γ 33-ATP. Al final de la reacción el sustrato fosforilado se captura mediante el uso de esferas de SPA revestidas de estreptavidina. Se añade una disolución densa de CsCl 5 M y la mezcla se incuba durante cuatro horas. Esto provoca que las esferas de SPA floten en la parte superior de la disolución de CsCl que contiene el ATP radiomarcado sin incorporar.

Se mide el grado de fosforilación mediante el uso de un contador β . En estos ensayos, el compuesto de fórmula (I) mostró una actividad inhibitoria potente sobre el complejo CDK2/Ciclina A (CI_{50} = 45 nM), mostrando actividad también hacia CDKs estrechamente relacionadas, es decir, CDK1, CDK4, y CDK5 (CI_{50} = 398, 160 y 265 nM, respectivamente), pero también hacia quinasa A relacionada con tropomiosina (TRKA) (CI_{50} = 53 nM).

Ejemplo 2. Respuesta Tumoral Objetiva conseguida en un Paciente de Carcinoma Tímico

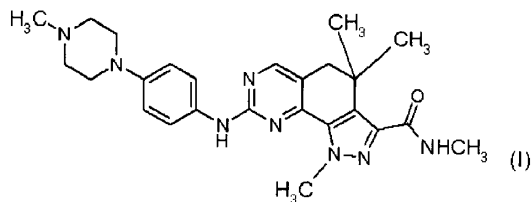
Se obtuvo una respuesta tumoral objetiva en una paciente de 24 años, diagnosticada primero de carcinoma tímico en mayo de 2002 y que había tenido la tercera progresión de la enfermedad con metástasis en el pulmón en julio de 2007, que se incorporó al ensayo clínico de fase I en septiembre de 2007. El tratamiento con el compuesto de fórmula (I) se administró a la dosis diaria de 150 mg con un calendario de tratamiento que abarcaba cuatro días de tratamiento seguido de tres días de descanso durante tres semanas en un ciclo de cuatro semanas. Después de 10 ciclos de tratamiento, la paciente mostró una respuesta tumoral parcial (PR) según los criterios RECIST de tumores sólidos (Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J. Natl. Cancer Inst., 2000; 92 (3): 205-216), con una disminución del 31,2% en la suma de las lesiones seleccionadas como objetivo en comparación con los valores iniciales; la PR se confirmó un mes más tarde y se documentó hasta el ciclo 13, con una disminución del 37,6% en la suma de las lesiones seleccionadas como objetivo en comparación con los valores iniciales. La paciente, antes de ser tratada en el ensayo clínico, recibió otros tratamientos para su carcinoma tímico, como sigue: de enero de 2005 a junio de 2005: Adriamicina®, Citoxano®, Cisplatino; de febrero de 2006 a mayo de 2006: Ifosfamida; de octubre de 2006 a junio de 2007: Taxol®, Carboplatino; de junio de 2007 a julio de 2007: Adriamicina®, Citoxano®, Vincristina. La paciente también se sometió a cirugía en mayo de 2002 y radioterapia en julio de 2002 y julio de 2006.

Ejemplo 3. Respuesta Tumoral Objetiva conseguida en un segundo Paciente de Carcinoma Tímico

Se obtuvo otra respuesta tumoral objetiva en un paciente de 62 años, diagnosticado primero de carcinoma tímico en mayo de 2006, que se hizo metastásico en el pulmón, huesos y peritoneo en octubre de 2007. El paciente comenzó el tratamiento en el ensayo clínico de fase I en diciembre de 2008. El tratamiento con el compuesto de fórmula (I) se administró a la dosis diaria de 150 mg con un calendario de tratamiento que abarcaba cuatro días de tratamiento seguido de tres días de descanso durante tres semanas en un ciclo de cuatro semanas. Después de 6 ciclos de tratamiento, el paciente mostró una respuesta tumoral parcial (PR) según los criterios RECIST con una disminución del 30% en la suma de las lesiones seleccionadas como objetivo en comparación con los valores iniciales y las lesiones estables no seleccionadas como objetivo; la PR se confirmó un mes más tarde, con una disminución del 40% en la suma de las lesiones seleccionadas como objetivo en comparación con los valores iniciales y las lesiones estables no seleccionadas como objetivo. El paciente, antes de ser tratado en el ensayo clínico, recibió una línea de quimioterapia (cisplatino/gemcitabina) de noviembre de 2007 a marzo de 2008; se sometió a cirugía en mayo de 2006 y radioterapia en septiembre de 2006.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un método para tratar un timoma.

- 5 2. El compuesto para el uso según la reivindicación 1 en el que el timoma es un carcinoma tímico.
3. Una combinación terapéutica que comprende (a) el compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 y (b) uno o más agentes químicos citotóxicos o citostáticos, para el uso en un método para tratar un timoma.
4. La combinación terapéutica para el uso según la reivindicación 3 en la que el timoma es un carcinoma tímico.
- 10 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 mezclado con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento del timoma.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5 que comprende además uno o más agentes químicos citotóxicos o citostáticos, para el uso en un método para tratar un timoma.
- 15 7. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6 en la que el timoma es un carcinoma tímico.