



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

(21) **PI0617252-0 A2**

(22) Data de Depósito: 03/10/2006
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/5517 2006.01
A61P 35/00 2006.01

(54) Título: **REGIME DE ADMINISTRAÇÃO PARA BENZODIAZEPINA 5-(2-CLOROFENIL)-1,2-DIIDRO-7-FLÚOR-8-METÓXI-3-METIL-PIRAZOLO [3,4-B] [1,4]**

(30) Prioridade Unionista: 14/10/2005 US 60/727,020

(73) Titular(es): F Hoffmann La Roche Ag

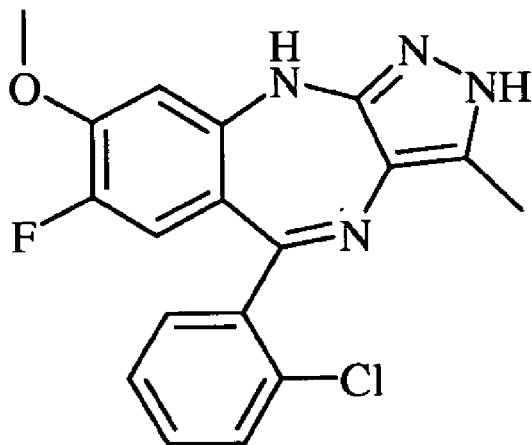
(72) Inventor(es): STANISLAW M. MIKULSKI

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006067005 de 03/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/042430 de 19/04/2007

(57) Resumo: REGIME DE ADMINISTRAÇÃO PARA BENZODIAZEPINA 5-(2-CLOROFENIL)-1,2-DIIDRO-7-FLÚOR-8-METÓXI-3-ME-TIL-PIRAZOLO [3,4-B] [1, 4]. A presente invenção refere-se ao uso do composto da fórmula (I) para a fabricação de medicamentos para o tratamento de câncer, sendo que os ditos medicamentos são caracterizados por entregar o composto acima em quantidades de cerca de 1,5 mg/m²/dia a cerca de 30 mg/m²/dia; bem como métodos para tratar câncer mediante administração dos ditos medicamentos.



(I)

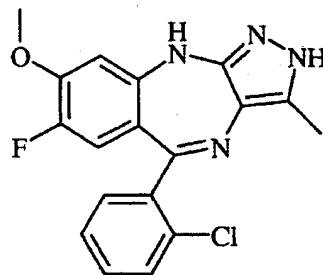


PI0617252-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "REGIME DE ADMINISTRAÇÃO PARA BENZODIAZEPINA 5-(2-CLOROFENIL)-1,2-DIIDRO-7-FLÚOR-8-METÓXI-3-METIL-PIRAZOLO [3,4-B] [1, 4]".

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas de benzodiazepina 5-(2-clorofenil)-1,2-diidro-7-flúor-8-metóxi-3-metil-pirazolo [3,4-b] [1,4] para o tratamento de câncer. A invenção refere-se, adicionalmente, a métodos aperfeiçoados de administração de dito composto. Em particular, a invenção refere-se a métodos aperfeiçoados de administração de benzodiazepina 5-(2-clorofenil)-1,2-diidro-7-flúor-8-metóxi-3-metil-pirazolo[3,4-b] [1,4] que proporciona efeitos antineoplásicos desejados com uma toxicidade de nível tolerável.

O composto, benzodiazepina 5-(2-clorofenil)-1,2-diidro-7-flúor-8-metóxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4], que possui a fórmula estrutural



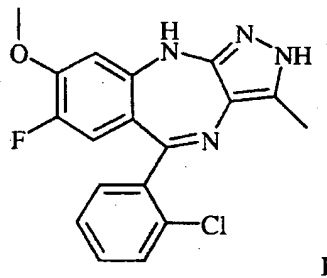
I

é um inibidor de angiogênese através da inibição do receptor de fator de crescimento tirosina quinases, isto é, VEGF- R2, FGFR e PDGFR e quinases, tais como quinases ciclina-dependentes (CDKs), em particular Aurora A e CDK2. O composto e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e os ésteres do dito composto, são agentes antiproliferativos úteis no tratamento ou controle de distúrbios proliferativos celulares, em particular câncer. O composto da invenção é especialmente útil no tratamento ou controle de tumores de mama, cólon, pulmão e próstata. O composto acima está descrito no Pedido Provisório cedido à mesma requerente U.S. 60/618.174. Foi descoberto agora que o composto acima é especialmente eficaz, e melhor tolerado, em terapia de câncer quando administrado em doses específicas e de acordo com os protocolos específicos descritos aqui.

A presente invenção refere-se a medicamentos, que permitem um método para tratar um paciente que sofre de câncer que compreende

administrar ao paciente o composto da fórmula I, ou um sal terapeuticamente eficaz ou éster do mesmo, em uma quantidade de cerca de 1,5 mg/m²/dia a 30mg/m²/dia, durante um período de administração de até cerca de 14 dias a cada 3 semanas. Conseqüentemente, esta invenção refere-se, adicionalmente, a métodos para tratar um paciente que sofre de câncer, em particular tumores de mama, cólon, pulmão e próstata, que compreendem administrar ao paciente o composto de fórmula I, ou um sal terapeuticamente eficaz ou éster do mesmo, em quantidades/dosagens especificadas abaixo.

Em particular, a presente invenção refere-se ao uso do composto da fórmula



ou um sal terapeuticamente eficaz ou éster do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer, caracterizado pelo fato de que o dito medicamento é capaz de entregar o dito composto em uma quantidade de cerca de 1,5 mg/m²/dia a cerca de 30 mg/m²/dia durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas, ou nas quantidades/dosagens adicionalmente especificadas abaixo.

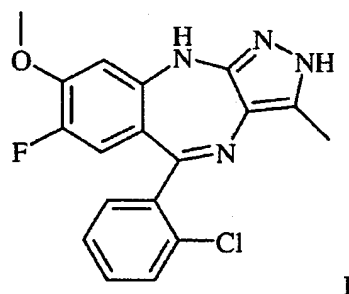
Portanto, em uma modalidade preferida da presente invenção, proporciona-se o uso do composto da fórmula I para a fabricação de medicamentos para o tratamento de câncer, em particular tumores de mama, cólon, pulmão e próstata, caracterizado pelo fato de que o dito medicamento é capaz de entregar o composto da fórmula I em uma quantidade de cerca de 1,5 mg/m²/dia a cerca de 12 mg/m²/dia durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas.

Em outra modalidade preferida da presente invenção, proporciona-se o uso do composto da fórmula I para a fabricação de medicamentos para o tratamento de câncer, em particular tumores de mama, cólon, pulmão e próstata, caracterizado pelo fato de que o dito medicamento é capaz de

entregar o composto da fórmula I em uma quantidade de cerca de 12 mg/m²/dia a cerca de 30 mg/m²/dia durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas.

Ainda em outra modalidade preferida da presente invenção, proporciona-se o uso do composto da fórmula I para a fabricação de medicamentos para o tratamento de câncer, em particular tumores de mama, cólon, pulmão e próstata, caracterizado pelo fato de que o dito medicamento é capaz de entregar o composto da fórmula I em uma quantidade de cerca de 1,5 mg/m²/dia, 3 mg/m²/dia, 6 mg/m²/dia ou 12 mg/m²/dia durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas.

A presente invenção também refere-se a um método para tratar um paciente com câncer que compreende administrar ao paciente um composto da fórmula



ou um sal terapeuticamente eficaz ou éster do mesmo em uma quantidade de cerca de 1,5 mg/m²/dia a cerca de 30 mg/m²/dia durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas.

Outra modalidade da presente invenção é um método para tratar um paciente com câncer que compreende administrar ao paciente um composto da fórmula I como definido acima ou um sal terapeuticamente eficaz ou éster do mesmo em uma quantidade de cerca de 1,5 mg/m²/dia a cerca de 12 mg/m²/dia durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas.

Ainda outra modalidade da presente invenção é um método para tratar um paciente com câncer que compreende administrar ao paciente um composto da fórmula I como definido acima ou um sal terapeuticamente eficaz ou éster do mesmo em uma quantidade de cerca de 12 mg/m²/dia a cerca de 30 mg/m²/dia durante um período de administração de até 14 dias a

cada 3 semanas.

As quantidades de dosagem são determinadas, de preferência, durante um período de até 14 dias a cada 3 semanas.

5 Mais preferivelmente, as quantidades de dosagem são determinadas durante um período de até 14 dias a cada 3 semanas.

Um regime de dosagem preferido é 1,5 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Outro regime de dosagem preferido é 3 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

10 Ainda outro regime de dosagem preferido é 4,5 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Outro regime de dosagem preferido é 6 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

15 Ainda outro regime de dosagem preferido é 7,5 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Outro regime de dosagem preferido é 9 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Ainda outro regime de dosagem preferido é 10,5 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

20 Outro regime de dosagem preferido é 12 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Ainda outro regime de dosagem preferido é 13,5 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

25 Outro regime de dosagem preferido é 15 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Ainda outro regime de dosagem preferido é 16,5 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Outro regime de dosagem preferido é 18 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

30 Ainda outro regime de dosagem preferido é 19,5 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Outro regime de dosagem preferido é 21 mg/m²/dia determinado

durante um período de 14 dias.

Ainda outro regime de dosagem preferido é 22,5 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

5 Outro regime de dosagem preferido é 24 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Ainda outro regime de dosagem preferido é 25,5 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Outro regime de dosagem preferido é 27 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

10 Ainda outro regime de dosagem preferido é 28,5 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

Outro regime de dosagem preferido é 30 mg/m²/dia determinado durante um período de 14 dias.

15 O composto é proporcionado como um comprimido que é coberto por filme utilizando Opadry® comercialmente disponível que é um sistema de cobertura à base de hidroxipropil metilcelulose. Hidroxipropil metilcelulose é usado como um aglutinante, Croscarmelose Sódica é usada como um desintegrador, lactose hidratada como um diluente e estearato de magnésio como um lubrificante. Os comprimidos são fornecidos como comprimidos de
20 1 mg, 5 mg e 20 mg embalados em frascos.

A dose que será administrada é calculada utilizando a superfície de corpo por m² arredondado para a dose prática mais próxima utilizando as resistências de comprimido descritas acima.

25 "Sal terapeuticamente eficaz" refere-se a sais de adição de ácido ou sais de adição de base convencionais que retêm a eficácia biológica e propriedades dos compostos da fórmula IV e são formados a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não-tóxicos ou bases orgânicas ou inorgânicas. Os sais de adição de ácido da amostra incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como, ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido hidriódico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico e ácido nítrico, e aqueles derivados de ácidos orgânicos, tais como, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido

30

cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, e similares. Os sais de adição de base da amostra incluem aqueles derivados de amônio, potássio, sódio e hidróxidos de amônio quaternário, tais como, por exemplo, hidróxido de tetrametilamônio.

5 O termo "ésteres terapeuticamente eficazes" inclui derivados dos compostos da fórmula (I), onde um grupo carbóxi foi convertido em um éster. Alquila inferior, hidróxi-alquil inferior, alcóxi inferior-alquila inferior, amino-alquila inferior, mono ou dialquil-amino inferior-alquila inferior, morfolino-alquila inferior, pirrolidino-alquila inferior, piperidino-alquila inferior, piperazi-
10 no-alquila inferior, alquil-piperazino inferior-alquila inferior e aralquil ésteres são exemplos de ésteres adequados. Os metil, etil, propil, butil e benzil ésteres são os ésteres preferidos. Os metil e etil ésteres são especialmente preferidos. O termo "ésteres terapeuticamente eficazes" inclui, além disto, com-
15 postos da fórmula (I) onde os grupos hidróxi foram convertidos nos ésteres correspondentes com ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares, que são não-tóxicos a organismos vi-
vos.

20 O termo "terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de fármaco, ou combinação ou composição, que é eficaz para produzir um efeito terapêutico desejado mediante administração a um paciente, por exemplo, para originar o crescimento, ou resultar na redução de um tumor cancerígeno.

25 Uma medida do corpo do paciente em metros quadrados ("m²") é uma "medida de BSA (área de superfície corporal)", varia tipicamente de cerca de 1,4 m² a cerca de 2,2 m². Desta maneira, a quantidade total do composto da Fórmula 1 que será entregue em um ciclo de tratamento (mg) é calculada como se segue:

30 [Intensidade de dose (mg/m²/semana)] x [BSA(m²)] x [número de semanas em ciclo de tratamento]

De acordo com a presente invenção o termo "câncer" refere-se a

distúrbios proliferativos celulares, de preferência, tumores sólidos, mais preferivelmente, tumores de mama, cólon, pulmão e próstata.

Experimental

Iniciou-se um estudo de dose múltipla ascendente multicêntrico com rótulo aberto do composto da Fórmula 1 como um único agente, administrado oralmente em um programa diário x 14 dias, a cada 3 semanas. O término de um ciclo de 3 semanas de tratamento será a base para determinar a dose máxima tolerada (MTD) sobre este programa.

A dose de partida se baseia nos bons resultados toxicológicos de práticas laboratoriais pré-clínicos, de acordo com os padrões aceitos. Os dados de toxicologia pré-clínicos mostram que a dose máxima tolerada em ratos é 3 mg/kg/dia vezes 6 que se iguala a 18/mg/kg/dia como uma HED (dose equivalente para humano). Desta maneira, a dose máxima tolerada equivalente para este ensaio será 1/10 da HED ou 1,8 arredondado para baixo para 1,5 mg/m²/dia com escalada de dose em aumentos de 1,5 mg/m² para 30mg/m² ou até ocorrer a(s) toxicidade(s) limitante(s) de dose (DLT).

Após a determinação de qualificação, administra-se oralmente aos pacientes o composto da Fórmula 1 em um programa diário x 14 dias consecutivos a cada 3 semanas. O composto da Fórmula 1 é administrado em níveis de dose crescentes. A dosagem é administrada em um programa como definido acima. Um ciclo de 3 semanas é considerado o intervalo de tratamento para a determinação de DLT (Toxicidade Limitante de Dose) e MTD (dose máxima tolerada).

Um mínimo de 3 pacientes por grupo está inscrito. Em cada grupo. Inicialmente um paciente é tratado e observado durante pelo menos 21 dias. Se não ocorrer nenhuma DLT no primeiro paciente, então dois pacientes adicionais são tratados no mesmo nível de dose e observados durante 21 dias. Se 1 paciente dentre 3 sofrer DLT, então o grupo é expandido para 6 pacientes. A dose de Fase II recomendada é um nível abaixo da dose em que 2 dentre 6 pacientes experimentam DLT. Os principais investigadores e o responsável comunicam uma ocorrência de qualquer DLT sobre uma base em tempo real. Ademais, as teleconferências com os investigadores são or-

ganizadas em aproximadamente a cada intervalo de 2 semanas. Uma decisão da junta para escalada de dose é feita através dos principais investigadores e do responsável após a avaliação segura de todos os pacientes em uma determinada coorte.

5 A primeira DLT que ocorre durante o primeiro ciclo de 3 semanas de tratamento irá estimular a expansão daquele nível de dose a um mínimo de 6 pacientes. Após uma ocorrência de DLT, todas as coortes subsequentes serão expandidas a priori a um mínimo de 6 pacientes. Se não ocorrer nenhuma DLT adicional em qualquer outro paciente na segunda coorte
10 expandida (isto é, apenas 1 de 6 pacientes desenvolve DLT), então a escalada de dose irá proceder para o próximo nível. Se ≥ 2 de 6 pacientes na coorte expandida desenvolverem DLT durante seu primeiro ciclo de tratamento, então o tratamento naquele nível de dose será interrompido, e o nível de dose anterior será expandido para 6 pacientes, se isto já não estiver ocorrido. O maior nível de dose no qual não mais que 1 dentre 6 pacientes
15 experimental, uma DLT será considerada a MTD e a dose de Fase II recomendada.

A escalada de dose será por aumentos de 100% até ocorrer toxicidade relacionada com fármaco de Grau 2 (de acordo com NCI-CTCAE
20 versão 3.0). Subseqüentemente, aumentos de 50% de escalada de dose serão usados até a primeira DLT (toxicidade de Grau ≥ 3) ser observada. Se a primeira DLT for observada durante aumentos de 50% de escalada, a escalada de dose será então reduzida para 25% do nível de dose anterior.

A toxicidade limitante de dose (DLT) é avaliada durante o primeiro
25 ciclo de tratamento, e é definida como:

§ Qualquer toxicidade não-hematológica \geq Grau 3 de acordo com NCI-CTCAE versão 3.0, exceto para toxicidades cardíacas selecionadas como definido abaixo. Náusea/vômito, e/ou diarreia serão considerados DLT apenas se atingirem gravidade \geq Grau 3 apesar de medidas de tratamento apoiadoras adequadas.
30

§ neutropenia de Grau 4 que dura pelo menos 7 dias.

§ Neutropenia febril ($ANC < 1,0 \times 10^9/L$ e febre $\geq 38,5^\circ C$), e/ou

infecção documentada com ANC $< 1,0 \times 10^9/L$.

§ Trombocitopenia de Grau 3 (isto é, $< 25,0 \times 10^9/L$ de acordo com NCI-CTCAE versão 3.0), ou qualquer trombocitopenia que requer transfusão de plaqueta.

5 § Retardo do tratamento durante > 14 dias para Ciclo 2-Dia 1.

§ Qualquer uma das seguintes toxicidades cardíacas:

- Novo princípio de anormalidade de condução, tal como, bloqueio atrioventricular que requer intervenção médica;

10 - Novo princípio de arritmia cardíaca que requer intervenção médica, exceto fibrilação atrial de Grau 2;

- Novo princípio de isquemia cardíaca sintomática ou assintomática;

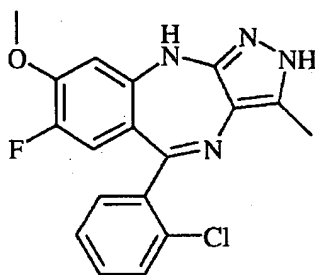
- cTnT (Troponina Cardíaca T) $\geq 0,08$ ng/mL (diante da função renal adequada);

15 - redução de 20% em LVEF (Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo) quando comparado com a linha de base, se EF final for $\geq 50\%$;

- Qualquer redução em LVEF quando comparado com a linha de base, se EF final for $< 50\%$.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar câncer em um paciente necessitado deste com um regime que compreende dosar um composto da fórmula



I

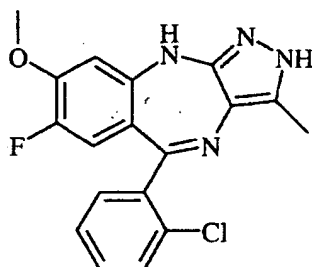
5 ou um sal terapeuticamente eficaz ou éster do mesmo em uma quantidade de dosagem de cerca de 1,5 mg/m²/dia a cerca de 30 mg/m²/dia durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas.

10 2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de dosagem é de cerca de 1,5 mg/m²/dia a cerca de 12 mg/m²/dia durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de dosagem é de cerca de 12 mg/m²/dia a cerca de 30 mg/m²/dia durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas.

15 4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para o tratamento de câncer, em particular tumores sólidos, mais particularmente tumores de mama, pulmão, cólon e próstata.

5. Uso do composto da fórmula



I

20 ou um sal terapeuticamente eficaz ou éster do mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer, caracterizado pelo fato de que o dito medicamento é capaz de entregar o dito composto em uma quantidade de cerca de 1,5 mg/m²/dia a cerca de 30 mg/m²/dia du-

rante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas.

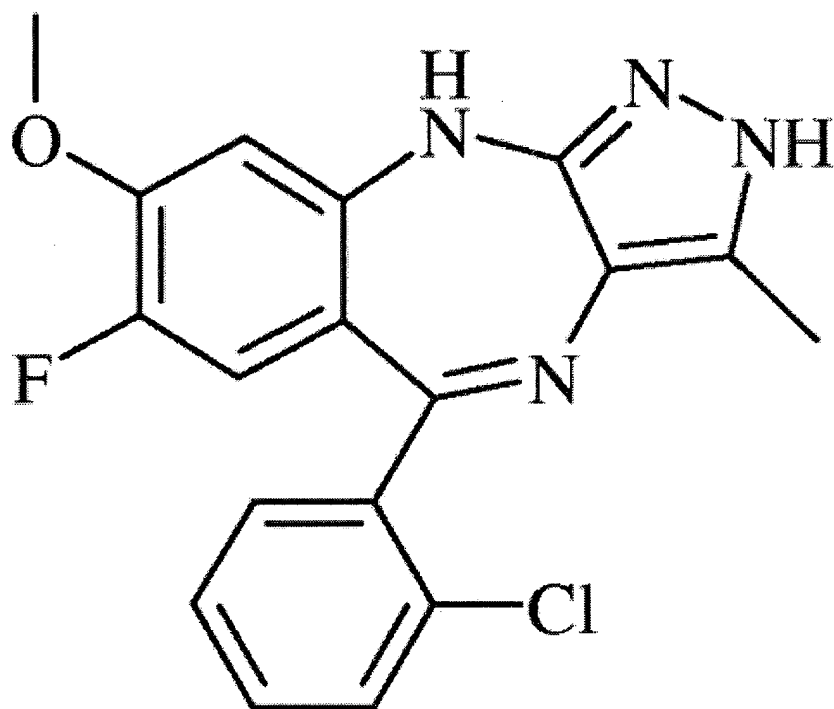
5 6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o dito medicamento é capaz de entregar o composto da fórmula I em uma quantidade de cerca de $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ a cerca de $12 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas.

7. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o dito medicamento é capaz de entregar o composto da fórmula I em uma quantidade de cerca de $12 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ a cerca de $30 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ durante um período de administração de até 14 dias a cada 3 semanas

10 8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tumores sólidos, em particular tumores de mama, cólon, pulmão e próstata.

9. Invenção conforme substancialmente descrita antes no presente documento.

PI 0617252-0



(I)

RESUMO

Patente de Invenção para "REGIME DE ADMINISTRAÇÃO PARA BENZODIAZEPINA 5-(2-CLOROFENIL)-1,2-DIIDRO-7-FLÚOR-8-METÓXI-3-METIL-PIRAZOLO [3,4-B] [1, 4]".

- 5 A presente invenção refere-se ao uso do composto da fórmula (I) para a fabricação de medicamentos para o tratamento de câncer, sendo que os ditos medicamentos são caracterizados por entregar o composto acima em quantidades de cerca de 1,5 mg/m²/dia a cerca de 30 mg/m²/dia; bem como métodos para tratar câncer mediante administração dos ditos medi-
- 10 camentos.