

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 822**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2008 E 08786340 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2182948**

54 Título: **Utilización de imidazoquinolinas para el tratamiento de enfermedades dependientes de EGFR o enfermedades que han adquirido resistencia a agentes que tienen como objetivo miembros de la familia de EGFR**

30 Prioridad:

24.07.2007 EP 07112998

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

24.04.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**GARCIA-ECHEVERRIA, CARLOS y
MAIRA, SAUVEUR-MICHEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 401 822 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

Utilización de imidazoquinolinas para el tratamiento de enfermedades dependientes de EGFR o enfermedades que han adquirido resistencia a agentes que tienen como objetivo miembros de la familia de EGFR.

5 La presente divulgación describe la utilización del compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, en el tratamiento de enfermedades dependientes de miembros de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (incluyendo EGFR1 también conocido como HER1 o Erb-B1; EGFR2 también conocido como HER2 o Erb-B2; y EGFR3 también conocido como HER3 o Erb-B3) o enfermedades que han adquirido resistencia a agentes que tienen como objetivo miembros de la familia de EGFR, la utilización de dicho compuesto, o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, para la fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades, combinaciones de dichos compuestos con moduladores de EGFR para dicha utilización, métodos para tratar dichas enfermedades con dichos compuestos, y preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades que comprenden dichos compuestos, solos o en combinación, especialmente con un modulator de EGFR.

Las mutaciones somáticas en el dominio de tirosina cinasa de EGFR se han asociado con la respuesta clínica a un inhibidor de tirosina cinasa de EGFR tal como Gefitinib (fressa®) o Erlotinib (Tarceva®) (Paez et ál., EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy, science, vol 304, 1497-1500). La resistencia adquirida a moduladores de EGFR se produce en pacientes que inicialmente respondían clínicamente a la terapia, pero a continuación desarrollaban tumores progresivos. Una respuesta refractaria a inhibidores de cinasa de EGFR se ejemplifica con la mutación resistente secundaria T790M (Kobayashi et ál.; EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib, N. Engl J Med, Vol 352, 786-792); que es comparable con la mutación o mutaciones de resistencia observadas para Gleevec/Glivec o Dasatininb en pacientes con leucemia mielógena crónica (CML) (Gorre et ál.; Bcr-Abl point mutants isolated from patients with imatinib mesylate resistant chronic leukemia remain sensitive to inhibitors of the Bcr-Abl chaperone heat shock protein 90, Blood, vol 100, 3041-3044) o GIST. (Antonescu et ál.; Acquired resistance to Imatinib in gastrointestinal stromal tumors occurs through secondary gene mutation, Clin Cancer Res, Vol 11, 4182-4190).

Existen en la bibliografía evidencias de la activación de la ruta de PI3K aguas abajo de EGFR activado. Así, la ablación genética de la subunidad catalítica de PI3K (p110) en fibroblasto embrionario de ratón hace a las células resistentes para la transformación mediante una forma activada de EGFR (Zhao et ál.; The p110 alpha isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation, PEAS, vol 103, 16296-16300). HER3 (ErbB-3), uno de los cuatro miembros de la familia de EGFR y socio de HER1 (EGFR1) a menudo se sobreexpresa en tumores sensibles a inhibidores de EGFR, y aquel está correlacionado con el reclutamiento y la activación de PI3K constitutivos (Engelman et ál.; ErbB-3 mediates phosphoinositide 3-kinase activity In gefitinib-sensitive non small cell lung cancer cell lines, PNAS vol 102, 3788-3793; Sergina et ál.; *Escape from HER family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER 3*). La caracterización genética y bioquímica de biopsias de tumor y líneas de células tumorales que albergan amplificación de EGFR y resistencia a inhibidores de EGFR han revelado un estado de activación constitutivo de la ruta de PI3K (Engelman et ál.; Allelic disruption obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR amplified lung cancer, The Journal of Clinical investigation, vol 116, 2695-2706).

Zhao Jean J et ál., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 31 de octubre de 2006, vol. 103, nº 44, páginas 16296-16300, describen experimentos que implican ratones que portan un alelo condicionalmente elegido como objetivo del gen PI3KCA y sugieren que la isoforma p110 α de PI3K es esencial para la señalización y la transformación oncogénica del factor de crecimiento apropiado.

45 Ivanov Vladimir N et ál., Oncogene, 20 de enero de 2005, vol. 24, nº 4, páginas 616-626, divulgan los efectos de un tratamiento combinado de varios inhibidores de EGFR y arsenita sobre melanomas positivos a EGFR humanos.

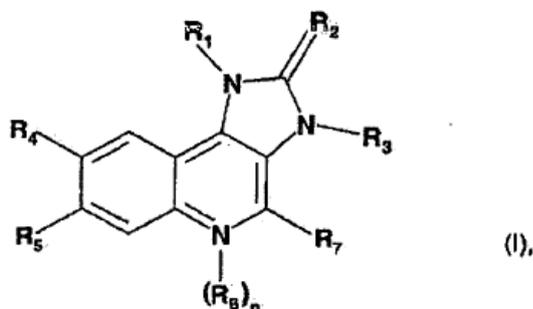
Bianco et ál. (International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 10 de julio de 2007, vol. 39, nº 7-8, páginas 1416-1431) revisan el papel de EGFR en la carcinogénesis y la progresión de tumores y analizan un número de anticuerpos monoclonales y algunas moléculas pequeñas que actúan como inhibidores de tirosina cinasas.

50 WO2005/054238 divulga ciertas imidazoquinolinas y sus sales que se describen como útiles en el tratamiento de enfermedades dependientes de proteína cinasas.

Sorprendentemente, se ha encontrado que derivados de imidazoquinolina específicos, que se han descrito en WO2006/122806, provocan una fuerte actividad antiproliferativa y una respuesta antitumoral in vivo de líneas celulares de cáncer de mama y pulmón con EGFR amplificados y/o EGFR1 mutado como un solo agente y en combinación con moduladores de cinasa de EGFR. Por lo tanto, dichos compuestos son útiles para el tratamiento de

una enfermedad dependiente de EGFR.

Derivados de imidazoquinolina específicos, su preparación y formulaciones farmacéuticas adecuadas que contienen los mismos se describen en WO2006/122806 e incluyen compuestos de fórmula I



5 en los que

10 R_1 es naftilo o fenilo en donde dicho fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior no sustituido o sustituido con halógeno, ciano, imidazolilo o triazolilo; cicloalquilo; amino sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, alquil(inferior)-sulfonilo, alcoxi inferior y alcoxi(inferior)-alquil(inferior)-amino; piperacínilo no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alquil(inferior)-sulfonilo; 2-oxo-pirrolidinilo; alcoxi(inferior)-alquilo(inferior); imidazolilo; pirazolilo; y triazolilo;

R_2 es O o S;

R_3 es alquilo inferior;

15 R_4 es piridilo no sustituido o sustituido con halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior o piperacínilo no sustituido o sustituido con alquilo inferior; pirimidinilo no sustituido o sustituido con alcoxi inferior; quinolinilo no sustituido o sustituido con halógeno; quinoxalinilo; o fenilo sustituido con alcoxi;

R_5 es hidrógeno o halógeno;

n es 0 o 1 ;

20 R_8 es óxido;

con la condición de que si $n=1$, el átomo de N que soporta el radical R_8 tenga una carga positiva;

R_7 es hidrógeno o amino;

o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos.

25 Los radicales y símbolos que se utilizan en la definición de un compuesto de fórmula I tienen los significados que se divulgan en WO2006/122806.

El compuesto de la presente invención es un compuesto que se describe específicamente en WO2006/122806, es decir, el compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos.

30 Un compuesto de la presente invención muy preferido es el 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) y su sal de monotosilato. La síntesis de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo se describe, por ejemplo, en WO2006/12280 como Ejemplo 1.

35 Los compuestos que tienen como objetivo miembros de la familia de EGFR según la presente divulgación incluyen moduladores de cinasa de la familia de EGFR, compuestos que alteran los niveles de expresión de EGFR o provocan una respuesta inmunitaria celular conectada a la expresión de miembros de la familia de EGFR en las

células tumorales. Los moduladores de EGFR preferibles exhiben su actividad como inhibidores de la actividad funcional de EGFR. Compuestos que tienen como objetivo miembros de la familia de EGFR según la presente divulgación incluyen sin limitación gefitinib, erlotinib, lapatinib, NVP-AEE778, ARRY334543, BIRW2992, BMS690514, pelitinib, vandetanib, AV412, anticuerpo monoclonal anti-EGFR 806, anticuerpo monoclonal anti-EGFR Y90/Re-188, cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, zalutumumab, pertuzumab, MDX-214, CDX110, IMC11F8, pertuzumab, trastuzumab, zemab®, la vacuna de Her2 PX 1041, y los inhibidores de HSP90 CNF1010, CNF2024, tanespimicina, alvespimicina, IPI504, SNX5422 y NVP-AUY922.

Descripción breve de las figuras

5 La Figura 1 muestra el nivel de expresión de proteínas de la familia de EGFR HER-1, -2 y -3, en un cuadro de 15 líneas celulares tumorales humanas NSCLC.

Las líneas tumorales indicadas se cultivan en condiciones de crecimiento óptimas, y se preparan extractos celulares en una fase subconfluente. Extractos de proteína total equivalentes se someten a continuación a SDS-PAGE, los geles se transfieren y las membranas se incuban con anticuerpos producidos contra las proteínas indicadas en el lado izquierdo de los cuadros.

15 La Figura 2 muestra la actividad antitumoral del Compuesto A en combinación con NVP-AEE788 contra tumores NCI-H358.

Ratones atímicos Harlan hembra (n = 8), que tienen tumores NCI-H358 s.c., se tratan por vía oral bien con el inhibidor de PI3K Compuesto A o bien con el inhibidor de EGFR NVP-AEE788, o en combinación, con la dosis y el esquema indicados, * p<0,05 (Dunnet frente a controles).

20 La Figura 3 muestra la actividad antitumoral del Compuesto A contra la línea celular NSCLC resistente a inhibidores de EGFR NCI-H1975.

Ratones atímicos Harlan hembra (n = 8), que tienen tumores NCI-H1975 s.c., se tratan por vía oral con el inhibidor de PI3K Compuesto A o con los inhibidores de EGFR NVP-AEE788 y erlotinib con la dosis y el esquema indicados. *p<0,05 (Dunnet frente a controles).

25 La Figura 4 muestra el nivel de expresión de las proteínas de la familia de EGFR HER-1, -2 y -3, en un cuadro de 15 líneas celulares tumorales humanas de cáncer de mama.

30 Las líneas tumorales indicadas se cultivan en condiciones de crecimiento óptimas, y se prepararon extractos celulares en una fase subconfluente. Extractos de proteína total equivalentes se someten a continuación a SDS-PAGE, los geles se transfieren y las membranas se incuban con anticuerpos producidos contra las proteínas indicadas en el lado izquierdo de los cuadros.

La Figura 5 muestra la actividad antiproliferativa del Compuesto A en un cuadro de líneas celulares de cáncer de mama.

35 Las líneas celulares indicadas se incuban con una cantidad creciente de Compuesto A, y el efecto sobre la proliferación se determina con un ensayo de detección de células viables con azul de metileno. Las líneas celulares indicadas con un asterisco rojo son aquellas en las que se observa muerte celular (es decir, para las que la absorbancia observada para células tratadas era menor que el inóculo original).

La Figura 6 muestra la actividad antitumoral del Compuesto A contra tumores BT474.

Ratones atímicos Harlan hembra (n = 8), que tienen tumores BT474 s.c., se tratan por vía oral con el inhibidor de PI3K Compuesto A con la dosis y el esquema indicados. * p<0,05 (Dunnet).

40 Un cuadro de 15 líneas celulares tumorales NSCLC se ha caracterizado con respecto a la expresión de los miembros de la familia de EGFR (Figura 1). Conforme a los datos descritos en la bibliografía, la mayoría de ellas muestra altos niveles de HER1 y 3. Este es el caso de la línea celular NCI-H358 que también se ha descrito como sensible a inhibidores de cinasa de EGFR. Esta línea celular se ha probado con inhibidores de cinasa de baja masa molecular de EGFR y compuestos de fórmula I. La concentración inhibidora del crecimiento 50 (GI₅₀) encontrada para el gefitinib en un ensayo de proliferación - ensayo con azul de metileno - con esta línea celular es 542 nM y la GI₅₀ para el Compuesto A es 31 nM. El índice de combinación para el Compuesto A y el gefitinib en un ensayo de proliferación con células tumorales NCI-H358 es 1,0, reflejando el efecto aditivo de ambas moléculas en esta línea celular de tumor pulmonar. Se obtienen resultados similares con otros inhibidores de EGFR incluyendo NVP-AEE788, erlotinib y lapatinib. Por otra parte, la combinación in vivo de tales derivados de imidazoquinolina con el

inhibidor de cinasa de EGFR NVP-AEE788 da como resultado una detención del tumor cuando tales compuestos se administran a animales que tienen xenoinjertos de NCI-H358 subcutáneos (Figura 2).

5 Las líneas celulares de carcinoma pulmonar macrocítico con EGFR amplificado, pero refractarias a la terapia de inhibición de EGFR, son modelos valiosos para probar la sensibilidad de inhibidores de PI3K como los compuestos de fórmula I en tal fondo genético. La línea celular NCI-H1975 es tal modelo, ya que sobreexpresa HER1 y HER3 y es muy tumorigénica in vivo. Por otra parte, contiene HER1 que tiene la mutación en el "portero" T790M que hace a la cinasa resistente a la inhibición catalítica. Las GI_{50} en esta línea celular son 11,4 nM y 3645 nM para el Compuesto A y el gefitinib, respectivamente. La actividad antitumoral in vivo de inhibidores de PI3K como los compuestos de fórmula I se prueba contra este modelo tumoral conducido por y resistente a inhibidores de EGFR (Figura 3). Como se esperaba, los inhibidores de cinasa de EGFR NVP-AEE788 y erlotinib no muestran una inhibición significativa sobre el crecimiento del tumor, pero sorprendentemente la administración de Compuesto A provoca la inhibición del crecimiento del tumor in vivo. El Compuesto A es bien tolerado - no se puede observar una diferencia estadísticamente significativa en el peso corporal entre los grupos de control y tratamiento.

15 Erb-B2 (HER2) a menudo se sobreexpresa en líneas celulares mamarias y ováricas. El nivel de expresión de esta proteína en un cuadro de 15 líneas celulares de cáncer de mama se muestra en la Figura 4. Aunque existen enfoques terapéuticos eficaces contra ErbB2, 50% de los pacientes con HER2 amplificado/sobreexpresado no responden a moduladores de ErbB2 tales como trastuzumab. En un cuadro de líneas celulares de tumor mamario que contienen o no amplificación de ErbB2, el Compuesto A disminuye la proliferación celular con una GI_{50} mediana de 11,1 nM, e induce la muerte celular en líneas celulares que sobreexpresaban ErbB2 (Figura 5). Por otra parte, los xenoinjertos subcutáneos de BT474 son extremadamente sensibles al tratamiento con Compuesto A, ya que se observa regresión del tumor con el tratamiento diario con el compuesto a 45 mg/kg, administrados por vía oral, una vez al día (Figura 6).

25 Por lo tanto, un compuesto de fórmula I, especialmente el Compuesto A, es útil para el tratamiento de tales enfermedades dependientes de EGFR, especialmente tumores malignos, o enfermedades conducidas por resistencia adquirida a miembros de la familia de EGFR. Las enfermedades o los tumores malignos con una conexión molecular establecida o potencial con la desregulación de la actividad de EGFR se describen, por ejemplo, en "Mendelsohn y Baselga; Status of Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists in the Biology and Treatment of Cancer, Journal of Clinical Oncology, 2787-2799"; "Mendelsohn y Baselga; Epidermal Growth Factor Receptor Targeting in Cancer, Seminars in Oncology, Vol 33, 369-385"; Irmer et ál., EGFR kinase domain mutations - functional impact and relevance for lung cancer therapy, Oncogene, 1-9; Roche-Lima et ál., EGFR targeting of solid tumors; Cancer Control, 2007, Vol 14 (3), 295-304).

Según la presente invención, se proporciona el tratamiento de las siguientes enfermedades dependientes de EGFR, con el compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos:

- 35 • carcinoma pulmonar macrocítico
- cáncer de cabeza y cuello
- carcinoma colorrectal
- cáncer de mama
- tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma
- 40 • cáncer de próstata
- cáncer de vejiga urinaria
- carcinoma de células renales
- cáncer de páncreas
- cáncer de cuello uterino
- 45 • cáncer esofágico
- cáncer gástrico

- cáncer ovárico

o cualquiera de sus combinaciones.

5 La presente invención se refiere a la utilización del compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de EGFR que es:

- carcinoma pulmonar macrocítico

- cáncer de cabeza y cuello

- carcinoma colorrectal

- 10 • cáncer de mama

- tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma

- cáncer de próstata

- cáncer de vejiga urinaria

- carcinoma de células renales

- 15 • cáncer de páncreas

- cáncer de cuello uterino

- cáncer esofágico

- cáncer gástrico

- cáncer ovárico

- 20 o cualquiera de sus combinaciones.

25 Además, la presente divulgación describe la utilización del compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o tumor maligno dependiente de EGFR o una enfermedad que ha adquirido resistencia a agentes que tienen como objetivo miembros de la familia de EGFR.

La resistencia al tratamiento con un modulador de EGFR se puede adquirir durante el tratamiento con dicho modulador de EGFR o se puede deber a una mutación o mutaciones en la proteína.

30 Así, se proporciona el compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad dependiente de EGFR o una enfermedad que ha adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador de EGFR, en donde la enfermedad que se va a tratar es carcinoma pulmonar macrocítico, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer ovárico o cualquiera de sus combinaciones.

40 En particular, la presente divulgación describe el tratamiento de una enfermedad o tumor maligno que es dependiente de miembros de la familia de EGFR o ha adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador de EGFR, con el Compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Posibles moduladores de EGFR que durante el tratamiento pueden dar como resultado resistencia son, por ejemplo, gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, nimotuzumab, panitumumab y trastuzumab.

Así, la presente invención proporciona la utilización del Compuesto A, o uno de sus tautómeros, o una sal

farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de EGFR que es:

- carcinoma pulmonar macrocítico
- cáncer de cabeza y cuello
- 5 • carcinoma colorrectal
- cáncer de mama
- tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma
- cáncer de próstata
- cáncer de vejiga urinaria
- 10 • carcinoma de células renales
- cáncer de páncreas
- cáncer de cuello uterino
- cáncer esofágico
- cáncer gástrico
- 15 • cáncer ovárico

o cualquiera de sus combinaciones,

en donde dicha enfermedad es resistente al tratamiento con un modulador de EGFR seleccionado del grupo que consiste en gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, nimotuzumab, panitumumab y trastuzumab.

20 El 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]propionitrilo (Compuesto A), o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, también se puede utilizar para el tratamiento de una enfermedad dependiente de EGFR listada anteriormente en combinación con un modulador de EGFR seleccionado del grupo que consiste en gefitinib, erlotinib, lapatinib, NVP-AEE778, ARRY334543, BIRW2992, BMS690514, pelitinib, vandetanib, AV412, anticuerpo monoclonal anti-EGFR 806, anticuerpo monoclonal anti-EGFR Y90/Re-188, cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, zalutumumab, 25 pertuzumab, MDX-214, CDX110, IMC11F8, pertuzumab, trastuzumab, zemab®, la vacuna de Her2 PX 1041, y los inhibidores de HSP90 CNF1010; CNF2024, tanespimicina, alvespimicina, IPI504, SNX5422 y NVP-AUY922.

30 La presente invención también se refiere a un tratamiento de combinación de enfermedades dependientes de EGFR con 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) y un modulador de EGFR seleccionado del grupo que consiste en gefitinib, erlotinib, lapatinib, NVP-AEE778, ARRY334543, BIRW2992, BMS690514, pelitinib, vandetanib, AV412, anticuerpo monoclonal anti-EGFR 806, anticuerpo monoclonal anti-EGFR Y90/Re-188, cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, zalutumumab, 35 pertuzumab, MDX-214, CDX110, IMC11F8, pertuzumab, trastuzumab, zemab®, la vacuna de Her2 PX 1041, y los inhibidores de HSP90 CNF1010, CNF2024, tanespimicina, alvespimicina, IPI504, SNX5422 y NVP-AUY922, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la utilización simultánea, separada o secuencial para el tratamiento de carcinoma pulmonar macrocítico, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer esofágico, cáncer gástrico y/o cáncer ovárico

40 En particular, la presente invención se refiere a una combinación de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo y un modulador de EGFR seleccionado del grupo que consiste en gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, nimotuzumab, panitumumab y trastuzumab, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y 45 opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la utilización simultánea, separada o secuencial para el tratamiento de carcinoma pulmonar macrocítico, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma colorrectal,

cáncer de mama, tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino; cáncer esofágico, cáncer gástrico y cáncer ovárico.

5 La presente divulgación también describe un método para tratar una enfermedad dependiente de EGFR o un tumor maligno, preferiblemente un tumor maligno, que ha adquirido resistencia a moduladores de cinasa de EGFR durante el tratamiento con dicho modulador de EGFR, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de imidazoquinolina específico de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solo o en combinación con un modulador de EGFR, a un animal de sangre caliente que lo necesite.

10 Las enfermedades que se van a tratar mediante este método son carcinoma pulmonar macrocítico, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer esofágico, cáncer gástrico y cáncer ovárico.

15 En otra realización la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de EGFR o una enfermedad que ha adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador de EGFR que comprende 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, solo o en combinación con un modulador de EGFR; en donde las enfermedades que se van a tratar mediante esta preparación farmacéutica son carcinoma pulmonar macrocítico, cáncer de cabeza y
20 cuello, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer esofágico, cáncer gástrico y cáncer ovárico.

25 La presente divulgación describe la utilización de un 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una enfermedad dependiente de EGFR o una enfermedad que ha adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador de EGFR.

30 Las enfermedades que se van a tratar mediante estos compuestos, solos o en combinación con un modulador de EGFR, son carcinoma pulmonar macrocítico, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer esofágico, cáncer gástrico y cáncer ovárico.

35 El compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, también se puede utilizar ventajosamente en combinación con procedimientos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o, especialmente, radiación. Un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar en particular como un radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que exhiben escasa
sensibilidad a la radioterapia.

El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico.

40 Por "combinación", se entiende bien una combinación fija en una forma unitaria de dosificación o bien un estuche de unidades para la administración combinada donde el compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, y un socio de combinación se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o separadamente dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los socios de la combinación muestren un efecto cooperativo, p. ej. sinérgico.

45 El compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, se puede administrar solo o en combinación con uno o más compuestos terapéuticos diferentes, tomando la forma una posible terapia de combinación de combinaciones fijas o alternándose o aportándose independientemente entre sí la administración de un compuesto de la invención y uno o más compuestos terapéuticos diferentes, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más compuestos terapéuticos diferentes.

50 La dosificación del ingrediente activo depende de una variedad de factores incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico, profesional clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la enfermedad. Una precisión óptima para alcanzar la

concentración de fármaco dentro del intervalo que dé eficacia requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco hacia las zonas elegidas como objetivo. Esto implica tener en cuenta la distribución, el equilibrio y la eliminación de un fármaco.

- 5 El compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, se puede administrar mediante cualquier vía convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, enteralmente, p. ej. oralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, tópicamente, p. ej. en la forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. La administración tópica es, p. ej., a la piel. Una forma adicional de administración tópica es la ocular.
- 10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de modo convencional al mezclar con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 Las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz en el tratamiento de los trastornos susodichos del compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]propionitrilo (Compuesto A) o un N-óxido o uno de sus tautómeros junto con vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la administración tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal, o parenteral y que pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Existen composiciones farmacéuticas usadas para la administración oral,
- 20 especialmente comprimidos o cápsulas de gelatina, que comprenden el ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Los comprimidos también pueden comprender aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, almidones, tales como almidón de maíz, trigo o arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, ácido algínico o una de sus sales, tales como alginato sódico; y/o mezclas efervescentes, o
- 25 adsorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en la forma de composiciones parenteralmente administrables o en forma de soluciones para infusión. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, compuestos humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Las presentes composiciones farmacéuticas,
- 30 que pueden, si se desea, comprender otras sustancias farmacológicamente activas se preparan de un modo conocido de por sí, por ejemplo por medio de procedimientos convencionales de mezcladura, granulación, formación de electuarios, disolución o liofilización, y comprenden aproximadamente de 1% a 99%, especialmente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% de ingrediente o ingredientes activos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización del compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) o uno de sus tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o solvatos, para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de EGFR, en donde la enfermedad que se va a tratar es
- carcinoma pulmonar macrocítico
 - cáncer de cabeza y cuello
 - carcinoma colorrectal
- 10 • cáncer de mama
- tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma
 - cáncer de próstata
 - cáncer de vejiga urinaria
 - carcinoma de células renales
- 15 • cáncer de páncreas
- cáncer de cuello uterino
 - cáncer esofágico
 - cáncer gástrico
 - cáncer ovárico
- 20 o cualquiera de sus combinaciones.
2. La utilización según la reivindicación 1, en la que dicha enfermedad es resistente al tratamiento con un modulador de EGFR seleccionado del grupo que consiste en gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, nimotuzumab, panitumumab y trastuzumab.
- 25 3. La utilización según la reivindicación 2, en la que la resistencia al tratamiento con un modulador de EGFR se ha adquirido durante el tratamiento con dicho modulador de EGFR.
4. La utilización según la reivindicación 3, en la que la resistencia se debe a una mutación o mutaciones en la proteína.
- 30 5. La utilización según la reivindicación 1, junto con un modulador de EGFR seleccionado del grupo que consiste en gefitinib, erlotinib, lapatinib, NVP-AEE778, ARRY334543, BIRW2992, BMS690514, pelitinib, vandetanib, AV412, anticuerpo monoclonal anti-EGFR 806, anticuerpo monoclonal anti-EGFR Y90/Re-188, cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, zalutumumab, pertuzumab, MDX-214, CDX110, IMC11F8; pertuzumab, trastuzumab, zemab®, la vacuna de Her2 PX 1041, y los inhibidores de HSP90 CNF1010, CNF2024, tanespimicina, alvespimicina, IPI504, SNX5422 y NVP-AUY922.
- 35 6. Combinación del compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (Compuesto A) y un modulador de EGFR seleccionado del grupo que consiste en gefitinib, erlotinib, lapatinib, NVP-AEE778, ARRY334543, BIRW2992, BMS690514, pelitinib, vandetanib, AV412, anticuerpo monoclonal anti-EGFR 806, anticuerpo monoclonal anti-EGFR Y90/Re-188, cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, zalutumumab, pertuzumab; MDX-214, CDX110, IMC11F8, pertuzumab, trastuzumab, zemab®, la vacuna de Her2 PX 1041, y los inhibidores de HSP90 CNF1010, CNF2024, tanespimicina, alvespimicina, IPI504,
- 40 SNX5422 y NVP-AUY922, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente

aceptable, para la utilización simultánea, separada o secuencial para el tratamiento de carcinoma pulmonar macrocítico, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer esofágico, cáncer gástrico y/o cáncer ovárico.

5 7. Una preparación farmacéutica para la utilización en el tratamiento de una enfermedad dependiente de EGFR o una enfermedad que ha adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador de EGFR, en donde la enfermedad que se va a tratar es carcinoma pulmonar macrocítico, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga
10 urinaria, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer ovárico o cualquiera de sus combinaciones, que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 8. La preparación farmacéutica para la utilización según la reivindicación 7, que comprende además un modulador de EGFR seleccionado del grupo que consiste en gefitinib, erlotinib, lapatinib, NVP-AEE778, ARRY334543, BIRW2992, BMS690514, pelitinib, vandetanib, AV412, anticuerpo monoclonal anti-EGFR 806, anticuerpo monoclonal anti-EGFR Y90/Re-188, cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab; zalutumumab, pertuzumab, MDX-214, CDX110, IMC11F8, pertuzumab, trastuzumab, zemab®, la vacuna de Her2 PX 1041, y los inhibidores de HSP90 CNF1010, CNF2024, tanespimicina, alvespimicina, IPI504, SNX5422 y NVP-AUY922.

20 9. Un compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la utilización en el tratamiento de un enfermedad dependiente de EGFR o una enfermedad que ha adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador de EGFR, en donde la enfermedad que se va a tratar es carcinoma pulmonar macrocítico, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, tumores malignos cerebrales incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer ovárico o cualquiera de sus combinaciones.

25

Figura 1 Nivel de expresión de miembros de la familia de EGFR en un cuadro de líneas celulares NSCLC

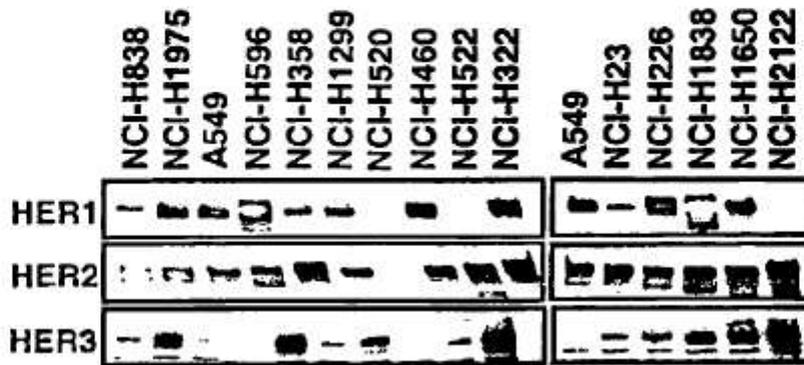


Figura 2 Actividad antitumoral del Compuesto A en combinación con NVP-AEE788 contra tumores NCI-H358

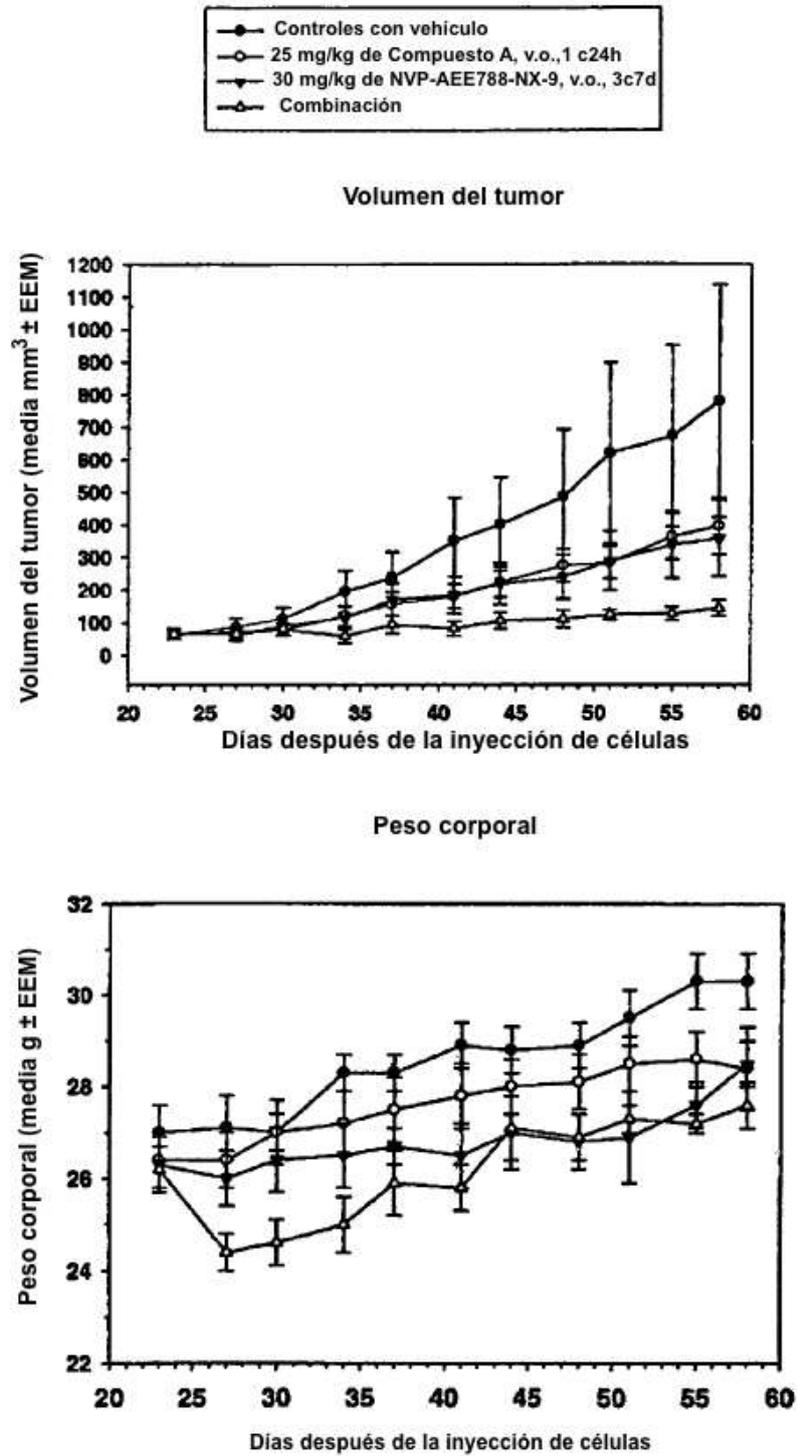


Figura 3 Actividad antitumoral de Compuesto A en combinación con NVP-AEE788 contra tumores NCI-H1975

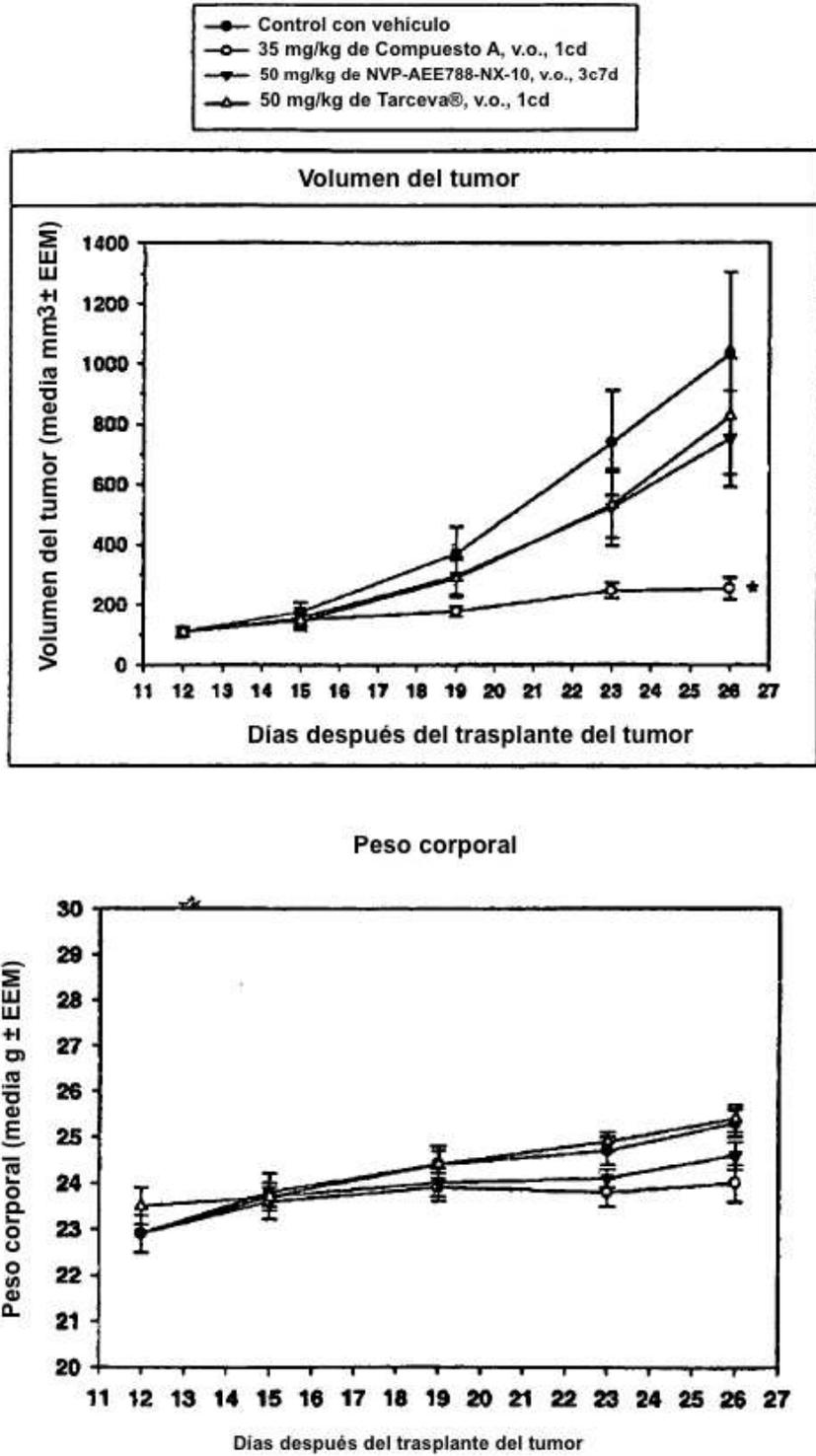


Figura 4 Nivel de expresión de miembros de la familia de EGFR en un cuadro de 15 líneas celulares de cáncer de mama

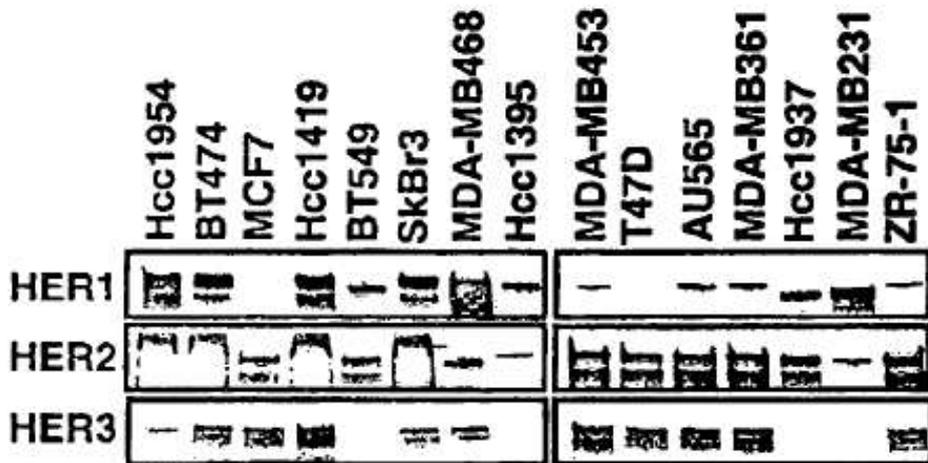


Figura 5 Actividad antiproliferativa del Compuesto A en un cuadro de 15 líneas celulares de cáncer de mama

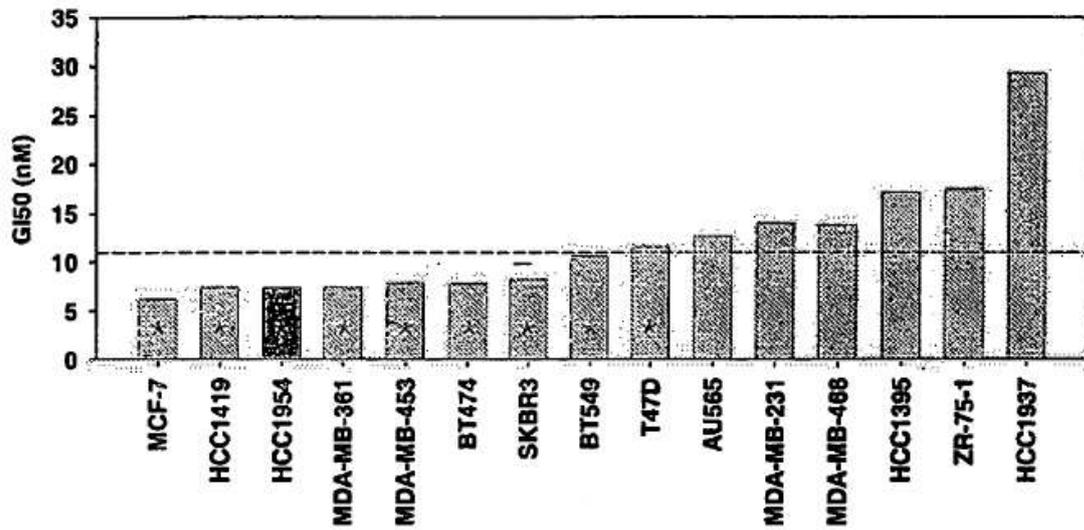


Figura 6 Actividad antitumoral del Compuesto A contra tumores BT474

