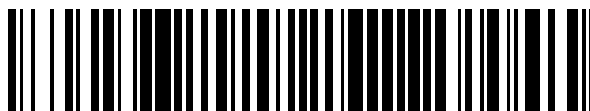


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 007**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2005 E 05854982 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 1824492**

54 Título: **Método para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**17.12.2004 US 637052 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.10.2013**

73 Titular/es:

**SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED  
(100.0%)  
CURRABINNY  
CARRIGALINE, COUNTY CORK, IE**

72 Inventor/es:

**RUBIN, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 426 007 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

Método para el tratamiento del cáncer

## Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere al tratamiento del cáncer de mama que se ha metastatizado hacia el cerebro en un mamífero, mediante la administración de 4-quinazolinaminas y composiciones farmacéuticas que las contienen. En particular, se refiere al tratamiento de metástasis en el cerebro surgida de un cáncer de mama que sobreexpresa erbB2 mediante la administración de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metansulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina y sus sales y solvatos.

10 Los regímenes basados en trastuzumab han mejorado el control sistémico y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama que sobreexpresa ErbB2 metastásico. Sin embargo, el trastuzumab no atraviesa la barrera hematoencefálica, y el cáncer de mama positivo a ErbB2 puede tener predilección por metastatizar hacia órganos distantes, que incluyen el cerebro. Como resultado, el avance hacia el SNC está surgiendo como un importante problema clínico. Un análisis reciente de 523 pacientes con cáncer de mama metastásico reclutadas en dos ensayos clínicos de trastuzumab de primera línea reveló una incidencia del 10% del avance hacia el SNC aislado, con una mayor incidencia de enfermedad del SNC entre las pacientes de las cuales se ha confirmado que tienen tumores que sobreexpresan HER2 (Burststein J. C., *et ál.*, *Breast Cancer Res. Treat.*, 82:S50-S51, 2003, supl. 1, resumen 226). Además, los análisis retrospectivos han revelado una incidencia del 28-43% de metástasis del SNC en mujeres tratadas con trastuzumab para el cáncer de mama de etapa IV en múltiples instituciones (Bendell J. C., *et ál.*, *Cancer*, 97:2972-2977, 2003; Weitzen R., *et ál.*, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 21, 2002, resumen 1936; Wardley A. M., *et ál.*, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 21, 2002, resumen 241; y Heinrich B., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 22, 2003, resumen 147). Por contraste, la incidencia de metástasis del SNC en series históricas entre pacientes no seleccionados fue solo del 10-16% (Hagemeister F. B. *et ál.*, *Cancer*, 46:162-167, 1980). De forma importante, a pesar de realizar tratamientos en el SNC, tales como radioterapia del cerebro completo (WBRT) o radiocirugía estereotáctica (SRS), cada vez más pacientes están muriendo por causas neurológicas, en lugar de una enfermedad sistémica progresiva. En la serie de Bendell *et ál.*, por ejemplo, 71% de los pacientes aún respondían o habían logrado una enfermedad estable a nivel sistémico en el momento del avance hacia el SNC, y más de la mitad murieron por causas neurológicas (Bendell J. C. *et ál.*, *Cancer*, 97:2972-2977, 2003). Una terapia eficaz y bien tolerada para las metástasis cerebrales surgidas de un cáncer de mama sigue siendo una necesidad médica no resuelta.

30 En general, el tratamiento inicial de las metástasis cerebrales depende de su multiplicidad, localización, tamaño y del estado de la enfermedad sistémica del paciente. Las opciones pueden incluir resección quirúrgica, radiocirugía estereotáctica (SRS), y radioterapia del cerebro completo (WBRT). Puesto que los pacientes sobreviven por más tiempo, el avance hacia el SNC después de WBRT y/o SRS es un importante problema clínico. En la actualidad, no existe consenso acerca del tratamiento óptimo una vez que esto sucede; las opciones posibles son intentar o reintentar la SRS o utilizar quimioterapia. Pocos ensayos clínicos han estudiado el papel de la quimioterapia en el tratamiento de las metástasis cerebrales surgidas de cáncer de mama, y la mayoría de los estudios de nuevos agentes para el cáncer de mama han excluido específicamente a los pacientes con metástasis cerebrales. Principalmente, los datos disponibles proceden de series de casos e informes de casos. Existen informes de actividad de casos aislados para una diversidad de agentes, que incluyen capecitabina, cisplatino más etopósido, y bendamustina (Wang M. L. H. *et ál.*, *Am. J. Clin. Oncol.*, 24:421-424, 2001; Cocconi G. *et ál.*, *Cancer Invest.*, 8:327-334, 1990; Franciosi V. *et ál.*, *Cancer*, 85:1599-1605, 1999; y Zulkowski K. *et ál.*, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 128:111-113, 2001). La temozolomida es un agente alquilante oralmente biodisponible que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Ensayos clínicos de fase II han indicado una actividad contradictoria con la temozolomida en esta población (Christodoulou C. *et ál.*, *Ann. Oncol.*, 12:249-254, 2001). No se han descrito respuestas en la literatura al paclitaxel, docetaxol, o navelbina, que son algunos de los agentes quimioterapéuticos que más se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

50 La barrera hematoencefálica ("blood-brain barrier", BBB) excluye a muchos agentes terapéuticos del SNC. La BBB está formada por complejas uniones tupidas entre las células endoteliales de los capilares cerebrales y su baja actividad endocítica (Potschka *et ál.*, *Journal of Pharm. And Exp. Therapeutics*, 306(1):124-131, julio 2003). Esto produce una pared capilar que se comporta como una bicapa lipídica continua y evita el paso de sustancias polares e insolubles en lípidos. Además, se cree que los transportadores de múltiples fármacos dependientes de ATP, tales como P-glicoproteína (Pgp; ABCB1) y la proteína de resistencia a múltiples fármacos MRP2 (ABCC2), que se encuentran en las membranas de las células endoteliales de los capilares cerebrales, desempeñan un papel importante en la función del BBB limitando la penetración del fármaco hacia el cerebro. Por tanto, es el principal obstáculo para los fármacos que podrían combatir enfermedades que afectan al SNC.

60 Los tumores cerebrales pueden alterar la función de la BBB de modo local y no homogéneo. Tal como se mencionó anteriormente, se ha indicado actividad en el SNC con una diversidad de regímenes terapéuticos (citoxano/metotrexato/5-fluorouracilo, doxorubicina/citoxano, capecitabina, cisplatino/etopósido), a pesar del hecho de que ninguno de estos agentes atraviesan la barrera hematoencefálica intacta a las dosis utilizadas. Además, en dos estudios de autopsias, se encontraron concentraciones clínicamente pertinentes de platinos dentro de tumores

5 cerebraes, pero no el cerebro normal adyacente, lo cual apoya la hipótesis de que la barrera hematotumoral tiene propiedades muy diferentes a las de la barrera hematoencefálica intacta (Stewart D. J. *et ál.*, *Am. J. Clin. Oncol.*, 11:152-158, 1988; y Stewart D. J. *et ál.*, *Cancer Res.*, 42:2472-2479). Por contraste, el anticuerpo monoclonal grande (*M<sub>r</sub>* 148.000) trastuzumab sigue estando excluido del SNC en modelos de xenoinjerto preclínicos y en  
 5 pacientes con metástasis del SNC (Grossi P. M. *et ál.*, *Clin. Cancer Res.*, 9:5514-5520, 2003; y Pestalozzi B. C. *et ál.*, *J. Clin. Oncol.*, 18:2349-2351, 2000).

Los inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña pueden atravesar una barrera hematoencefálica alterada. En fechas recientes, se ha indicado una tasa de respuesta parcial del 69% y una tasa de control de la enfermedad sistémica del 80% con gefitinib de primera línea en mujeres no fumadoras asiáticas con adenocarcinoma NSCLC  
 10 (Lee Jun-Soo, International Assoc. for the Study of Lung Cancer, Baltimore, julio 2004). El gefitinib (Iressa®) es un inhibidor del receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR) y está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico después del fracaso de quimioterapias basadas en platino y docetaxel. Este estudio incluyó de forma prospectiva ocho sujetos con metástasis cerebral surgida de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) recién diagnosticados no tratados.  
 15 Siete de los ocho sujetos obtuvieron respuestas parciales del SNC prolongadas con gefitinib. Se ha indicado actividad con el gefitinib en otro ensayo realizado de forma prospectiva con pacientes con metástasis cerebrales surgidas de NSCLC progresivas tras una quimioterapia +/- WBRT (Ceresoli G. L., *Annals Oncol.*, 15:1042-1047). Además, hasta la fecha, en la bibliografía se han indicado 22 informes de casos de respuestas del SNC al gefitinib entre sujetos con NSCLC tratados en un programa de uso compasivo. Se advirtieron respuestas completas y  
 20 parciales y se asociaron con mejoras en el estado funcional y la calidad de vida.

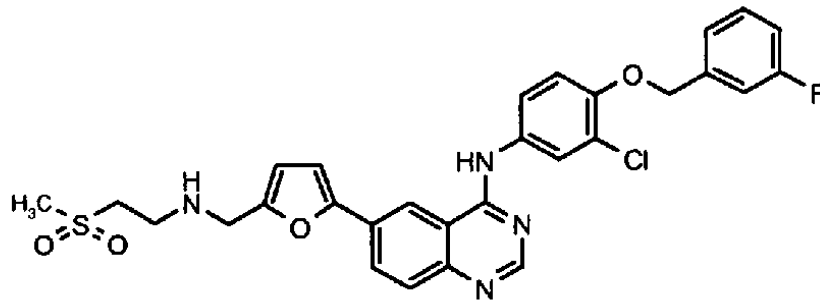
Otro mecanismo potencial de resistencia a la terapia con trastuzumab es una discordancia en la expresión de ErbB2 entre el tumor primario y los sitios de las metástasis, por ejemplo, las células que no sobreexpresan ErbB2 escapan a la terapia sistémica con trastuzumab. Sin embargo, la expresión transcripcional de ErbB2 en las metástasis cerebrales ha demostrado ser habitualmente mayor que la del cáncer de mama primario (Steeg P., Third Int'l. Symp.  
 25 On Translational Res. In One., Santa Barbara Calif., 9-12 de octubre, 2003; y Steeg P. *et ál.*, *Eur. J. Cancer*, 2(8):142, septiembre 2004, resumen 468). Como alternativa, los clones que metastatizan hacia el SNC pueden ser resistentes al trastuzumab a través de mecanismos tales como la sobreexpresión del receptor p95 de ErbB2 truncado o una deficiencia en PTEN (Nagata Y. *et ál.*, *Cancer Cell*, 6(2):117-127, 2004; y Christianson T. A. *et ál.*, *Cancer Research*, 58(22):5123-5129, 1998). Tal como se indicó anteriormente, generalmente se desarrollan metástasis cerebrales aunque la enfermedad sistémica esté bien controlada con trastuzumab. Por tanto, la suposición más razonable es que el anticuerpo monoclonal grande trastuzumab no puede acceder al SNC independientemente del estado de la barrera hematoencefálica.

En el artículo editorial de Kirsch y Hochberg, "Targeting HER2 in Brain Metastases from Breast Cancer", *Clinical Cancer Resarch*, vol. 9, 15 de noviembre 2003, pp. 5435-5436, se indica que el cáncer de mama metastásico se trata habitualmente con trastuzumab. Sin embargo, el artículo indica que el cáncer de mama avanza con frecuencia hacia el SNC después del tratamiento con trastuzumab, probablemente como resultado de la mala penetración del trastuzumab en el cerebro. El artículo describe el uso de una microinfusión cerebral de trastuzumab directamente hacia el interior del cerebro de ratas para solucionar las limitaciones provocadas por la incapacidad del trastuzumab para atravesar la barrera hematoencefálica. El artículo también propone que las moléculas pequeñas que atraviesan la barrera hematoencefálica e inhiben la actividad tirosina quinasa de HER2 pueden ser fármacos atractivos para tratar las metástasis cerebrales procedentes de cáncer de mama que sobreexpresa HER2. Los autores sugieren que los dos inhibidores de HER2 de molécula pequeña CI-1033 y GW572016 podrían ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica.

El presente inventor ahora ha identificado nuevos métodos de tratamiento para el cáncer de mama que se ha metastizado hacia el cerebro. Estos métodos incluyen la administración de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metansulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina (GW572016), así como sus sales y/o solvatos, a un mamífero que lo necesite.

### Sumario de la invención

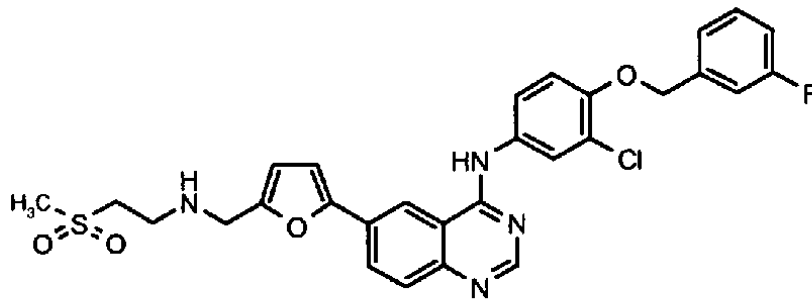
50 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I)



(I)

o su sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento en un mamífero de sitios metastásicos en el cerebro surgidos de un cáncer de mama.

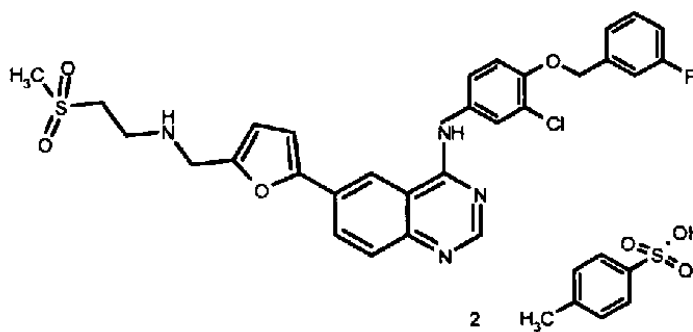
En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



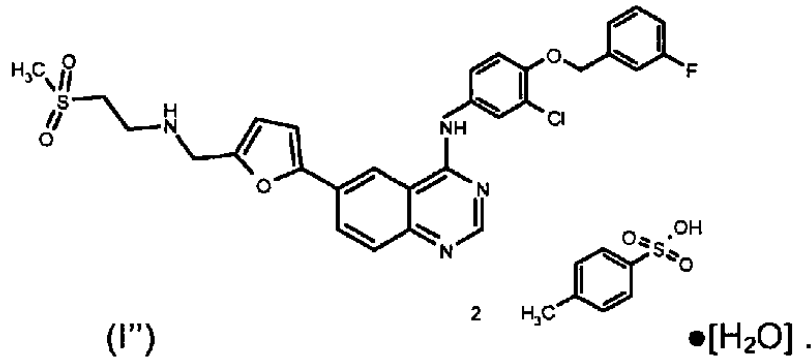
(I)

5 o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento en un mamífero de sitios metastásicos en el cerebro surgidos de un cáncer de mama.

En una realización, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, es ditosilato de lapatinib, un compuesto de fórmula (I')



En una realización, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, es ditosilato de lapatinib monohidrato, un compuesto de fórmula (I'')



### Descripción detallada de la invención

Tal como se emplea en la presente, el término "neoplasma" se refiere a un crecimiento anómalo de células o tejido, y se entiende que incluye crecimientos benignos, es decir, no cancerosos, y crecimientos malignos, es decir, cancerosos, incluyendo crecimientos cancerosos primarios o metastásicos. El término "neoplásico" significa de un neoplasma o relacionado con un neoplasma.

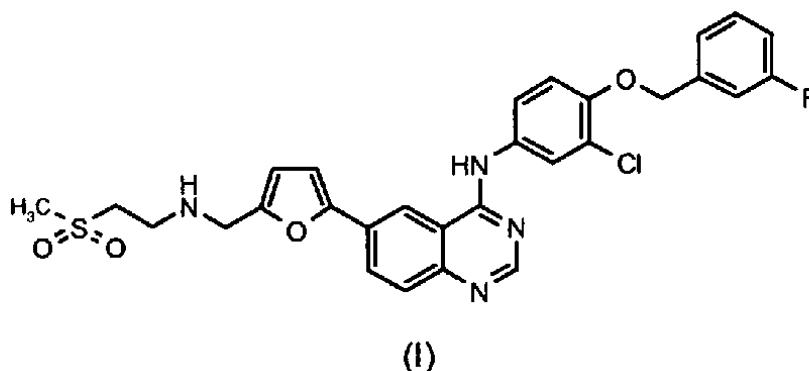
Los "EGFR", también conocidos como "erbB-1" y "erbB-2" son receptores del factor del crecimiento transmembrana de proteína tirosina quinasa de la familia erbB. Las proteína tirosina quinasa catalizan la fosforilación de restos tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular (A. F. Wilks, *Progress in Growth Factor Research*, 1990, 2, 97-111; S. A. Courtneidge, *Dev. Supp.*, 1993, 57-64; J. A. Cooper, *Semin. Cell Biol.*, 1994, 5(6), 377-387; R. F. Paulson, *Semin. Immunol.*, 1995, 7(4), 267-277; A. C. Chan, *Curr. Opin. Immunol.*, 1996, 8(3), 394-401). La familia ErbB de receptores de tirosina quinasa de tipo I incluye ErbB1 (también conocido como receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR o HER1)), ErbB2 (también conocido como Her2), ErbB3 y ErbB4. Estos receptores de tirosina quinasa son ampliamente expresados en tejidos epiteliales, mesenquimáticos y neuronales, en los que desempeñan un papel en la regulación de la proliferación, la supervivencia y la diferenciación celular (Sibilia y Wagner, *Science*, 269:234 (1995); Threadgill *et al.*, *Science*, 269:230 (1995)). Una mayor expresión de ErbB2 o EGFR de tipo salvaje, o la expresión de mutantes de receptores constitutivamente activados, transforma a las células *in vitro* (Di Fiore *et al.*, 1987; DiMarco *et al.*, *Oncogene*, 4:831 (1989); Hudziak *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 84:7159 (1987); Qian *et al.*, *Oncogene*, 10:211 (1995)). Una mayor expresión de ErbB2 o EGFR se ha correlacionado con un peor desenlace clínico en algunos cánceres de mama y una diversidad de otras malignidades (Slamon *et al.*, *Science*, 235: 177 (1987); Slamon *et al.*, *Science*, 244:707 (1989); Bacus *et al.*, *Am. J. Clin. Path.*, 102:S13 (1994)).

Tal como se emplea en la presente, una célula "que sobreexpresa" ErbB2 se refiere a una célula que tiene un número significativamente mayor de receptores ErbB2 funcionales, comparada con el número medio de receptores que se encontrarían en una célula del mismo tipo. Se ha documentado la sobreexpresión de ErbB2 en diversos tipos de cánceres, que incluyen de mama (Verbeek *et al.*, *FEBS Letters*, 425:145 (1998)); colon (Gross *et al.*, *Cancer Research*, 51:1451 (1991)); pulmón (Damstrup *et al.*, *Cancer Research*, 52:3089 (1992)); células renales (Stumm *et al.*, *Int. J. Cancer*, 69:17 (1996); Sargent *et al.*, *J. Urology*, 142: 1364 (1989)); y vejiga (Chow *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 7:1957 (2001); Bue *et al.*, *Int. J. Cancer*, 76:189 (1998); Turkeri *et al.*, *Urology*, 51: 645 (1998)). La sobreexpresión de ErbB2 puede evaluarse mediante cualquier método adecuado, tal como se conoce en la técnica, que incluye, pero no se limita a la formación de imágenes, la amplificación de genes, el número de receptores de la superficie celular presentes, y la expresión de ARNm. Véase, por ejemplo, Piffanelli *et al.*, *Breast Cancer Res. Treatment*, 37:267 (1996).

Tal como se emplea en la presente, la expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está busca, por ejemplo, un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, cuando se compara con un correspondiente sujeto que no ha recibido dicha cantidad, produce un mejor tratamiento, curación o mejoría de una enfermedad, un trastorno o un efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o un trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance las cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

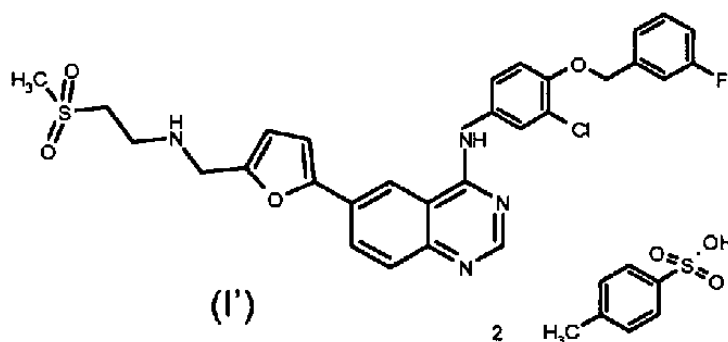
Tal como se emplea en la presente, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales) y un disolvente. Estos disolventes, para los objetivos de la invención, pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente utilizado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Lo más preferiblemente, el disolvente utilizado es agua.

El uso en el tratamiento de un cáncer descrito en la presente incluye el uso de un compuesto de fórmula (I):

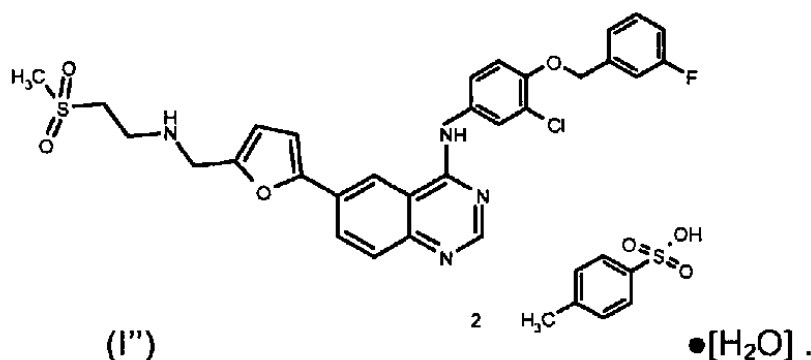


o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (I') que es la sal ditosilato del compuesto de fórmula (I) y sus formas de anhidratos o hidratos. La sal ditosilato del compuesto de fórmula (I) tiene el nombre químico de ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metansulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina (GW572016), y también se conoce como ditosilato de lapatinib.



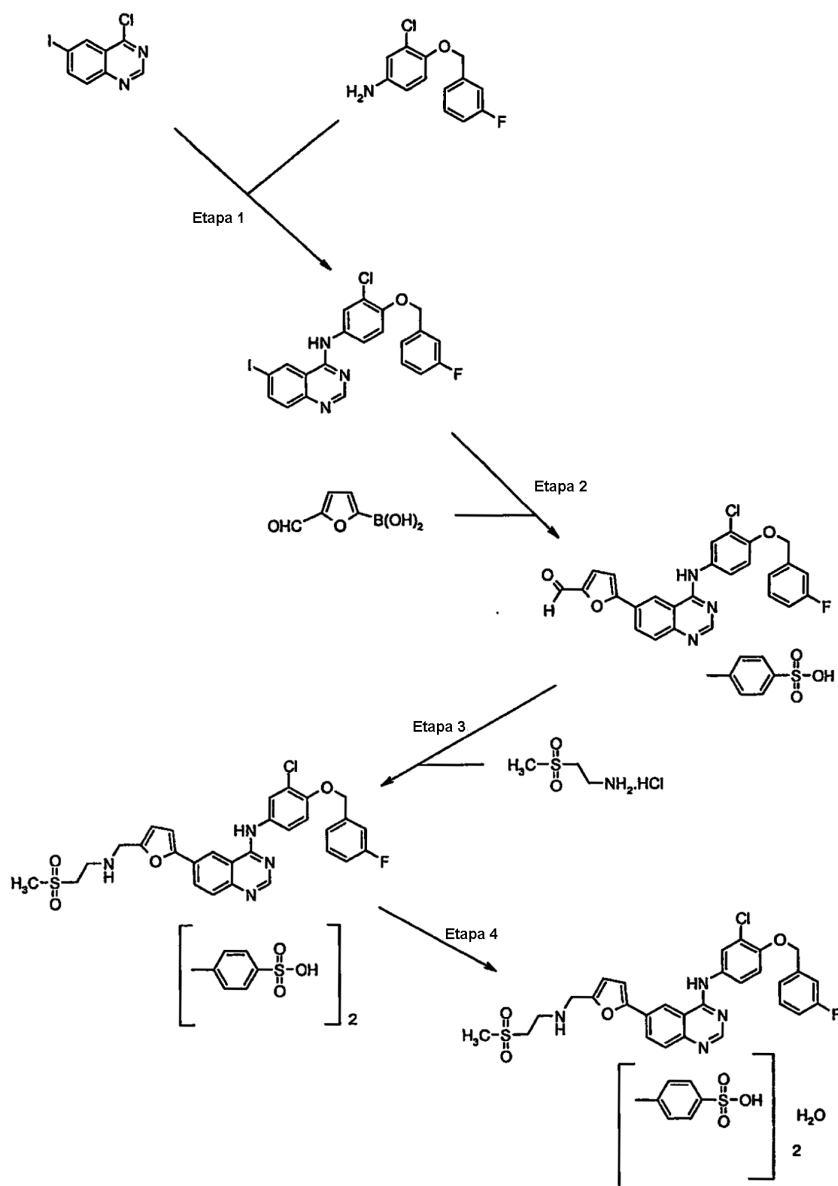
En una realización, el compuesto es la sal ditosilato anhidra del compuesto de fórmula (I'). En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (I''), que es la sal ditosilato monohidrato del compuesto de fórmula (I').



La base libre, las sales HCl, y las sales ditosilato del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse según los procedimientos de la solicitud de patente internacional n.º PCT/EP99/00048, presentada el 8 de enero, 1999, y publicada como documento WO 99/35146 el 15 de julio, 1999, mencionada anteriormente, y la solicitud de patente internacional n.º PCT/US01/20706, presentada el 28 de junio, 2001, y publicada como documento WO 02/02552 el 10 de enero, 2002, y según los ejemplos apropiados indicados a continuación. Uno de estos procedimientos para preparar la sal ditosilato del compuesto de fórmula (I) se presenta en el siguiente esquema 1.

15

## Esquema 1



En el esquema 1, la preparación de la sal ditosilato del compuesto de fórmula (III) se desarrolla en cuatro etapas. Etapa 1: reacción del compuesto bicíclico indicado y una amina para producir el derivado de yodoquinazolina indicado; etapa 2: preparación de la correspondiente sal de aldehído; etapa 3: preparación de la sal ditosilato de quinazolina; y etapa 4: preparación de la sal ditosilato monohidrato.

5

Las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácidos derivadas de un nitrógeno sobre un sustituyente en un compuesto de la presente invención. Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, que no sean farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles para la preparación de compuestos de esta invención.

10

15

Aunque es posible que, para su uso en el tratamiento de un cáncer según la presente invención, puedan administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sus sales

farmacéuticamente aceptables, como producto químico bruto, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse para el tratamiento de un cáncer según la presente invención. Las composiciones farmacéuticas incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo o vehículos, el diluyente o diluyentes, o el excipiente o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de la misma.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contengan una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Esta unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, más preferiblemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I), dependiendo del trastorno que se está tratando, la vía de administración y la edad, el peso y la condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contiene una dosis diaria o subdosis, tal como se indicó anteriormente en la presente, o una fracción apropiada de estas, de un ingrediente activo. Además, estas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

El compuesto de fórmula (I) puede administrarse mediante cualquier vía apropiada. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, según el trastorno del receptor de la combinación.

El uso y el compuesto para el tratamiento del cáncer según la presente invención también puede emplearse con otros agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer. En particular, en la terapia antineoplásica, se contempla la terapia de combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales y de anticuerpos, así como tratamientos de cirugía y/o radiación distintos de los mencionados anteriormente. Las terapias antineoplásicas se describen, por ejemplo, en la solicitud internacional n.º PCT US 02/01130, presentada el 14 de enero, 2002, cuya solicitud se incorpora como referencia en el sentido de que describe terapias antineoplásicas. Así, las terapias de combinación según la presente invención incluyen la administración de al menos un compuesto de fórmula (I), así como el uso opcional de otros agentes terapéuticos, que incluyen otros agentes antineoplásicos. Los agentes de esta combinación pueden administrarse juntos o separados, y cuando se administran por separado, esto puede realizarse de modo simultáneo o secuencial en cualquier orden, tanto cercano como remoto en el tiempo. Las cantidades del compuesto de fórmula (I) y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos y la programación relativa de la administración se seleccionará para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable oral no tóxico, tal como etanol, glicerol y agua. Los polvos se preparan triturando finamente el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado finamente de modo similar, tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvos según se describió anteriormente, y rellenando vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido, a la mezcla de polvos antes de la operación de rellenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla ligantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los ligantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita y goma de xantano. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvos, formando gránulos o balas, añadiendo un lubricante y un disgregante, y prensando en comprimidos. Una mezcla de polvos se prepara mezclando el compuesto, triturado finamente de modo adecuado, con un diluyente o una base tal como se describió anteriormente, y opcionalmente, con un ligante, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como parafina, un acelerante de la reabsorción, tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvos puede granularse humedeciendo con un ligante, tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o



5 disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y hacerla pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo puede hacerse pasar a través de una máquina prensadora para obtener balas imperfectas que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen a los troqueles que forman los comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada entonces puede prensarse en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y prensarse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de formación de gránulos o balas. Puede proporcionarse un revestimiento protector transparente u opaco que consista en un revestimiento sellante de laca, un revestimiento de un azúcar o un material polimérico, y un revestimiento brillante de cera. Pueden añadirse tintes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

15 Pueden prepararse fluidos orales, tales como disoluciones, jarabes y elixires, en forma de dosificación unitaria de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa aromatizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulgentes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietilén sorbitol éteres, conservantes, aditivos de aromas, tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

20 Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para la administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo, mediante el revestimiento o la inmersión del material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los agentes para un uso según la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

25 Los agentes para un uso según la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco de transporte dirigido. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos previstos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede administrarse desde el parche mediante iontoforesis, como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizados, aerosoles o aceites.

40 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una crema o un ungüento tópico. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo puede emplearse con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica al ojo incluyen colirios, en los que el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen comprimidos para chupar, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tenga un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir, mediante la inhalación rápida a través de la vía nasal desde el recipiente del polvo que se mantiene cercano a la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración como un pulverizado nasal o como gotas nasales, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación incluyen pulverizados o

nebulizados de partículas finas que pueden generarse mediante diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados dosimétricos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse como presarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverizar.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden conservarse en condiciones liofilizadas que solo requieran la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para una inyección improvisada a partir de comprimidos, gránulos y polvos estériles.

- 10 Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados en concreto anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes habituales en la técnica considerando el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

- 15 Tal como se ha indicado, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto específico de fórmula (I) se administran a un mamífero. Generalmente, la cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los agentes administrados de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del mamífero, el trastorno concreto que necesita tratamiento, la gravedad del trastorno, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración. En último término, la cantidad terapéuticamente eficaz seguirá el criterio del médico o veterinario encargado.

Generalmente, el compuesto de fórmula (I) se administrará en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) diarios, y de forma más habitual, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal diarios.

- 20 Tal como se indicó anteriormente, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en métodos de tratamiento del cáncer de mama que se ha metastizado al cerebro. Estos métodos incluyen la administración de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metansulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina (GW572016), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, a un mamífero que lo necesite.

En una realización, los sitios metastásicos en el cerebro sobreexpresan erbB-2.

En otra realización, el mamífero ha sido tratado previamente con trastuzumab.

- 30 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'). En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es el compuesto de fórmula (I'').

También se describe, aunque no es parte de la invención, que los compuestos de fórmulas (I), (I') y (I''), si se utilizan para tratar las etapas tempranas del cáncer de mama solos o en combinación con otros agentes antineoplásicos, pueden prevenir o retrasar el desarrollo de metástasis en el cerebro.

- 35 En los usos anteriores para el tratamiento de un cáncer según la presente invención, los compuestos de fórmulas (I), (I') y (I'') son como se describió anteriormente.

- Se contempla que un compuesto de fórmulas (I), (I') y (I'') y al menos otra terapia de tratamiento del cáncer puedan emplearse en los métodos de tratamiento de un cáncer descritos. Los compuestos de fórmulas (I), (I') y (I'') pueden utilizarse en combinación de modo concomitante o secuencial en cualquier combinación terapéuticamente apropiada con dichas otras terapias anticáncer. En una realización, la otra terapia anticáncer es una terapia de radiación, que incluye la radiocirugía estereotáctica (SRS) y la radioterapia del cerebro completo (WBRT). En una realización, la otra terapia anticáncer es al menos otra terapia quimioterapéutica que incluye la administración de al menos un agente antineoplásico. La administración en combinación de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, con otros agentes antineoplásicos puede realizarse en combinación según la invención mediante la administración concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos, o (2) composiciones farmacéuticas separadas, que incluyen cada una uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación puede administrarse por separado de una manera secuencial, en la que un agente antineoplásico se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar, o viceversa. Esta administración secuencial puede realizarse cercana en el tiempo o remota en el tiempo.

- 50 Los agentes antineoplásicos pueden inducir efectos antineoplásicos de una manera específica del ciclo celular, es decir, son específicos de la fase y actúan en una fase específica del ciclo celular, o se unen al ADN y actúan de manera no específica del ciclo celular, es decir, no son específicos del ciclo celular y actúan mediante otros mecanismos.

Los agentes antineoplásicos útiles en combinación con los compuestos y sus sales, solvatos o derivados

fisiológicamente funcionales de fórmula (I) incluyen los siguientes:

- (1) agentes antineoplásicos específicos del ciclo celular que incluyen diterpenoides, tales como paclitaxel y su análogo docetaxel; vinca-alcaloides, tales como vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido; gemcitabina; capecitabina, fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo y fluorodesoxiuridina; antimetabolitos, tales como alopurinol, fludurabina, metotrexato, cladribina, citarabina, mercaptopurina y tioguanina; y camptotecinas, tales como 9-aminocamptotecina, irinotecano, topotecano, CPT-11 y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazinmetileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina;
- (2) agentes quimioterapéuticos citotóxicos que incluyen agentes alquilantes, tales como melfalano, clorambucilo, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, busulfano, carmustina, lomustina y dacarbazina; antibióticos antitumorales, tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina; y complejos de coordinación del platino, tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; y
- (3) otros agentes quimioterapéuticos que incluyen antiestrógenos, tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno; progestrógenos, tales como acetato de megestrol; inhibidores de aromatasas, tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano; antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida y acetato de ciproterona; agonistas y antagonistas de LHRH, tales como acetato de goserelina y luprolida, inhibidores de testosterona 5 $\alpha$ -dihidrorreductasa, tales como finasterida; inhibidores de metaloproteinasas, tales como marimastato; antiprogéstógenos; inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno uroquinasa; inhibidores de Bcl-2, inhibidores de la función del factor del crecimiento, tales como inhibidores de las funciones del factor del crecimiento de hepatocitos, erb-B2, erb-B4, receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR), que incluyen gefitinib y elotinib, receptor del factor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor del crecimiento insulínico (IGFR), receptor del factor del crecimiento endotelial vascular (VEGFR, y TIE-2 (distintos de los inhibidores de VEGFR y TIE-2 descritos en la presente invención)); y otros inhibidores de quinasas, tales como inhibidores de CDK2, CDK4, Akt, c-raf, b-raf, Aurora y Bcr-Abl, tales como mesilato de imatinib (Gleevec®).

Por consiguiente, en una realización, el compuesto para su uso en los métodos de la presente solicitud puede administrarse en combinación con al menos otro compuesto antineoplásico. En una realización, dicho al menos otro compuesto antineoplásico es trastuzumab.

En otro aspecto de la presente invención, se contempla que el compuesto para su uso en los métodos de la presente invención pueda administrarse en combinación con un compuesto de fórmulas (I), (I') o (I''), y un inhibidor de proteínas de transporte, tal como p-glicoproteína (P-gp) y proteína resistente al cáncer de mama (BCRP). Un ejemplo adecuado incluye elacridar, que también se describe en las patentes de EEUU 5.604.237, 6.469.022, 6.803.373, y la solicitud de patente internacional PCT/NL00/00331, presentada el 17 de mayo, 2000, y publicada como documento WO 00/69390 el 23 de noviembre, 2000.

Se pretende que los siguientes ejemplos solo sirvan como ilustración.

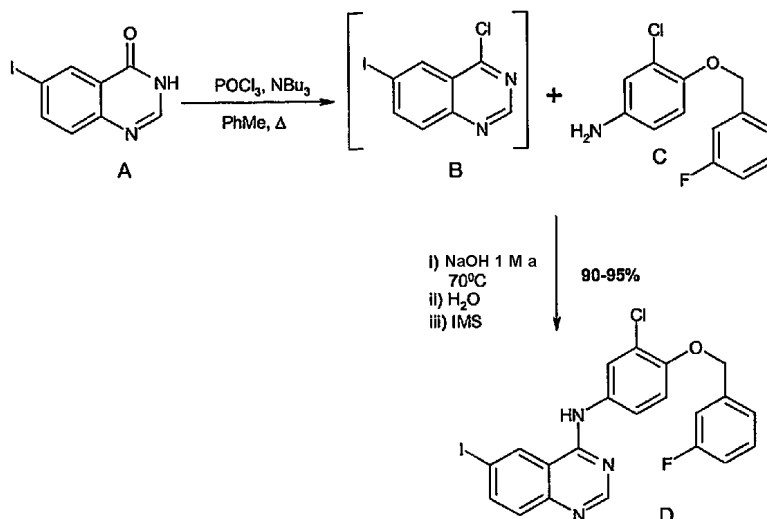
### Ejemplos

Tal como se emplean en la presente, los símbolos y las convenciones utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos son coherentes con los utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, *Journal of the American Chemical Society* o *Journal of Biological Chemistry*. Las abreviaturas de una sola letra o de tres letras convencionales se emplean en general para denominar restos aminoácidos, que se supone que están en la configuración L, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de suministradores comerciales y se emplearon sin más purificación. De modo específico, pueden utilizarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a través de la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); l (litros); ml (mililitros);  $\mu$ l (microlitros); kPa (kilopascales); M (molar); mM (milimolar); N (normal); kg (kilogramo); i.v. (intravenoso); Hz (hercios); MHz (megahercios); mol (moles); mmol (milimoles); TA (temperatura ambiente); min (minutos); h (horas); pf (punto de fusión); TLC (cromatografía en capa fina); T<sub>r</sub> (tiempo de retención); RP (fase inversa); DCM (diclorometano); DCE (dicloroetano); DMF (*N,N*-dimetilformamida); HOAc (ácido acético); TMSE (2-(trimetilsilil)etilo); TMS (trimetilsililo); TIPS (trisiopropilsililo); TBS (*t*-butildimetilsililo); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); THF (tetrahidrofurano); DMSO (dimetilsulfóxido); EtOAc (acetato de etilo); DME (1,2-dimetoxietano); EDTA (ácido etilendiaminetetraacético); FBS (suero bovino fetal); IMDM (medio de Dulbecco modificado de Iscove); PBS (disolución salina tamponada con fosfato); RPMI (Roswell Park Memorial Institute); tampón RIPA (\*); TA (temperatura ambiente).

\* NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, desoxicolato al 0,25% (en p/v), NP-40 al 1%, ortovanadato de sodio 5 mM, fluoruro de sodio 2 mM, y cóctel de inhibidores de proteasas.

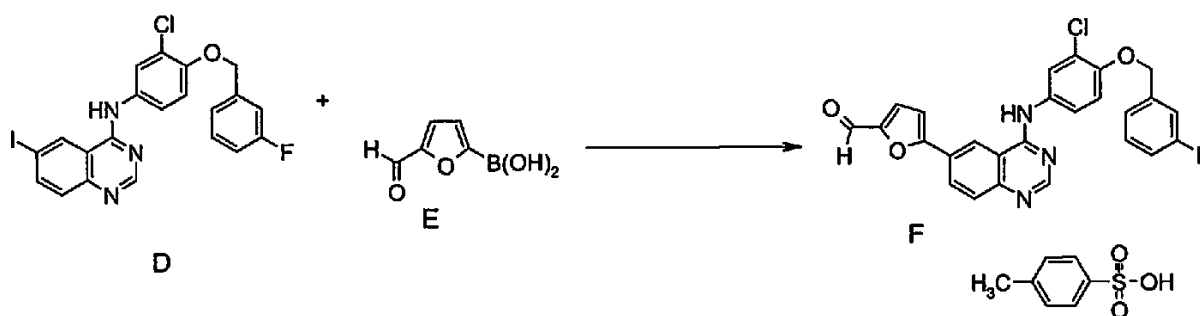
A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizaron bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

GW572016F es lapatanib, cuyo nombre químico es ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metansulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monohidrato.

**Ejemplo 1: Preparación de GW572016F****Etapa 1**

Una suspensión agitada de 3H-6-yodoquinazolin-4-ona (compuesto A) en tolueno (5 vols.) se trató con tri-*n*-butilamina (1,2 eq.) de 20 °C a 25 °C, y después se calentó hasta 90 °C. Se añadió oxicloruro de fósforo (1,1 eq.), y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50 °C y se añadió tolueno (5 vols.). Se añadió el compuesto C (1,03 eq.) como un sólido, la suspensión se volvió a calentar hasta 90 °C y se agitó durante 1 hora. La suspensión se trasladó a un segundo recipiente; el primer recipiente se enjuagó con tolueno (2 vols.) y se reunió con la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta 70 °C y se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1,0 M (16 vols.) durante 1 hora a la suspensión agitada, mientras se mantenía la temperatura del contenido entre 68-72 °C. La mezcla se agitó a 65-70 °C durante 1 hora, y después se enfrió hasta 20 °C durante 1 hora. La suspensión se agitó a 20 °C durante 2 horas, el producto se recogió mediante filtración, y se lavó sucesivamente con agua (3 x 5 vols.) y etanol (IMS, 2 x 5 vols.) y después se secó al vacío a 50-60 °C.

Los volúmenes se indican con respecto a la cantidad de compuesto A utilizada. Intervalo de porcentaje de rendimiento observado: del 90% al 95% como cristales blancos o amarillos.

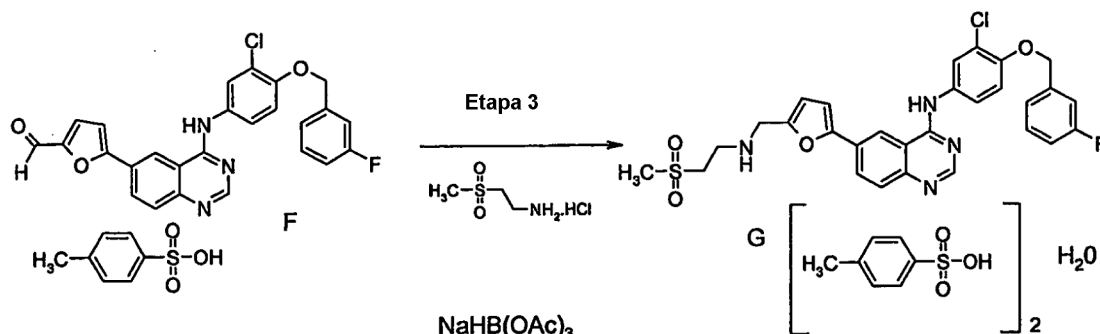
**Etapa 2**

Una mezcla de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-yodo-4-quinazolinamina - compuesto D (1 en peso), ácido borónico - compuesto E (0,37 en peso, 1,35 eq.) y paladio al 10% sobre carbón (0,028 en peso, humedecido con agua al 50%) se suspendió en IMS (15 vols.). La suspensión resultante se agitó durante 5 minutos, se trató con diisopropiletilamina (0,39 vols., 1,15 eq.) y después se calentó hasta aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 3 horas, tras lo cual la reacción se completó (determinado mediante análisis de HPLC). La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano (THF, 15 vols.) y después se filtró en caliente para eliminar el catalizador. El recipiente se enjuagó con IMS (2 vols.).

Se añadió una disolución de ácido *p*-toluenesulfónico monohidrato (1,5 en peso, 4 eq.) en agua (1,5 vols.) a lo largo de 5-10 minutos a la disolución filtrada mantenida a 65 °C. Después de la cristalización, la suspensión se agitó a 60-65 °C durante 1 hora, se enfrió hasta aproximadamente 25 °C durante 1 hora, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas más. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con IMS (3 vols.) y después se secó al vacío a

aproximadamente 50 °C para producir el compuesto F deseado como un sólido cristalino de color amarillo-naranja (aislado como el solvato en etanol que contiene EtOH aproximadamente al 5% en p/p).

### Etapa 3



5 El compuesto F (1 en peso) y clorhidrato de 2-(metilsulfonil)etilamina (0,4 en peso, 1,62 eq.) se suspendieron en THF (10 vols.). Se añaden secuencialmente ácido acético (0,354 vols., 4 eq.) y diisopropil-etilamina (DIPEA, 1,08 vols. 4,01 eq.). La disolución resultante se agitó a 30-35 °C durante aproximadamente 1 hora, y después se enfrió hasta aproximadamente 22 °C. Entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,66 en peso, 2,01 eq.) como una carga continua a lo largo de aproximadamente 15 minutos (se observa algo de efervescencia en este momento). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 22 °C durante aproximadamente 2 horas, y después se tomaron muestras para un análisis mediante HPLC. La reacción se extinguió mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso (al 25% en p/p, 3 vols.), seguido de agua (2 vols.), y se agitó durante aproximadamente 30 minutos (se observa algo de efervescencia al comienzo de la adición cáustica).

15 La fase acuosa entonces se separó, se extrajo con THF (2 vols.) y los extractos de THF reunidos después se lavaron dos veces con una disolución de cloruro de amonio acuosa al 25% en p/v (2 x 5 vols.)<sup>2</sup>. Se preparó una disolución de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (*p*-TSA, 0,74 en peso, 2,5 eq.) en agua (1 vol.)<sup>1</sup>, se calentó hasta aproximadamente 60 °C, y se añadieron semillas de GW572016F (compuesto G) (0,002 en peso).

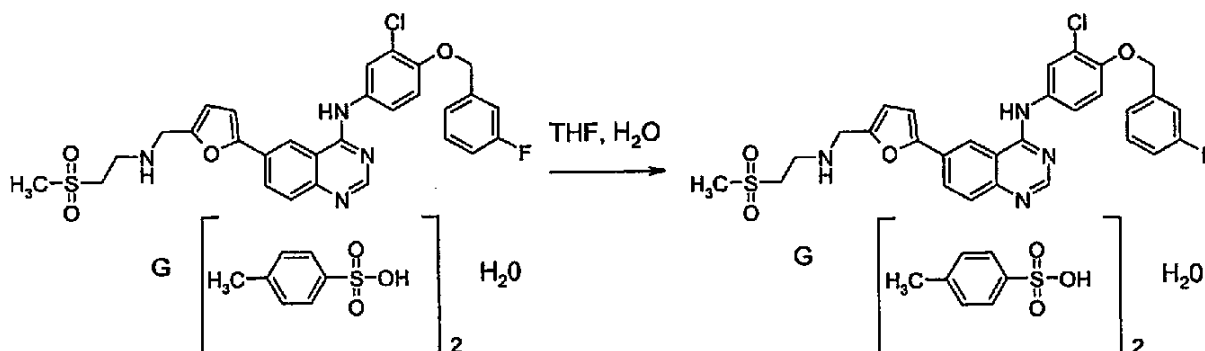
20 La disolución de THF de la base libre de GW572016F se añadió a la disolución de *p*-TSA a lo largo de al menos 30 minutos mientras se mantiene la temperatura del lote a 60 ± 3 °C. La suspensión resultante se agitó a aproximadamente 60 °C durante 1-2 horas, se enfrió hasta 20-25 °C durante una hora, y se envejeció a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con THF:agua 95:5 (3 x 2 vols.) y se secó al vacío a aproximadamente 35 °C para producir GW572016F - compuesto G como un sólido cristalino de color amarillo brillante. Rendimiento esperado, 80% teórico, 117% en p/p.

<sup>1</sup> Volumen de reacción mínimo aproximadamente 1 vol.

<sup>2</sup> Volumen de reacción máximo aproximadamente 17 vols.

25 # Corregido para el ensayo.

### Etapa 4



30 Una suspensión de la sal ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metansulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monohidrato - compuesto G (1 en peso) en tetrahidrofurano (THF, 14 vols.) y agua (6 vols.) se calentó hasta aproximadamente 55-60 °C durante 30 minutos para producir una disolución que se aclaró mediante filtración, y las líneas se lavaron en el recipiente de cristalización con THF/agua (proporción 7:3, 2 vols.). La disolución resultante se calentó a reflujo, y el tetrahidrofurao (9 vols., al 95% en p/p del azeótropo con agua) se

retiró mediante destilación a presión atmosférica.

La disolución se sembró con ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metansulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monohidrato (0,002 en peso). Cuando la cristalización se hubo establecido se añadió agua (6 vols.) mientras se mantiene la temperatura de la reacción por encima de 55 °C. La mezcla se enfrió hasta 5-15 °C a lo largo de aproximadamente 2 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con tetrahidrofurano/agua (proporción 3:7, 2 vols.) y después con tetrahidrofurano/agua (proporción 19:1, 2 vols.) y se secó al vacío a 45 °C para producir ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metansulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monohidrato como un sólido cristalino de color amarillo brillante.

5

10 **Ejemplo 2: Estudio clínico de lapatinib administrado por vía oral como tratamiento de segunda línea de agente único para pacientes con metástasis cerebrales surgidas de cáncer de mama metastásico (etapa IV) que sobreexpresa erbB-2**

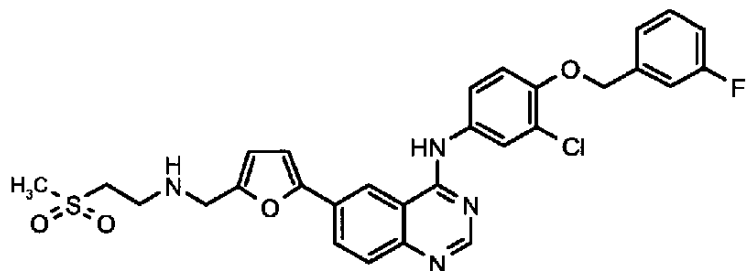
En un estudio clínico en curso de pacientes con metástasis cerebrales surgidas de cáncer de mama metastásico que sobreexpresa erbB-2, que previamente habían sido tratadas con trastuzumab, estas recibieron y continuaron recibiendo 750 mg de lapatinib dos veces diarias sujetas a toxicidad, avance de la enfermedad o retirada del compuesto. Se realizaron evaluaciones de la seguridad y la eficacia (examen independiente) a intervalos de 2 y 4 semanas respectivamente. Los barridos de PET se realizaron en la línea de base, 1 semana y 8 semanas y MRI en la línea de base, 8 semanas, y 16 semanas.

Los resultados del barrido de PET de la semana 1 inicial en un paciente mostraron una actividad prometedora con un cambio notable en una lesión, mientras que otras lesiones cerebrales mostraron menos cambios o no mostraron cambios. El paciente tenía una enfermedad que había avanzado a través de tratamientos con Xeloda® (capecitabina), Navelbine® (vinorelbina)/Herceptin® (trastuzumab), y el agente único Herceptin® (trastuzumab). Se incorporó al estudio con avances en el hígado y el cerebro. Los barridos de PET de la semana 1 inicial mostraron una actividad prometedora después del tratamiento con lapatinib.

25

REIVINDICACIONES

1.- El uso de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I)



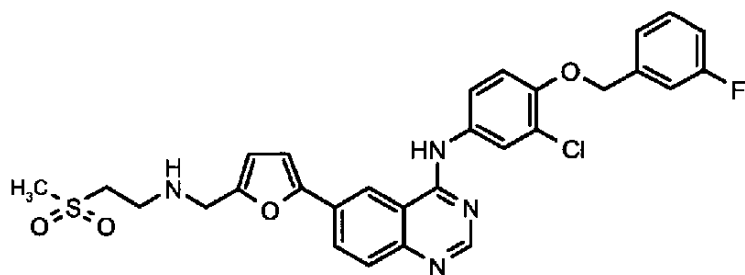
o su sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento en un mamífero de sitios metastásicos en el cerebro surgidos de un cáncer de mama.

5 2.- El uso de la reivindicación 1, en el que los sitios metastásicos en el cerebro surgidos de un cáncer de mama sobreexpresan erbB-2.

3.- El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, es ditosilato de lapatinib.

10 4.- El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, es ditosilato de lapatinib monohidrato.

5.- Un compuesto de fórmula (I)



o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento en un mamífero de sitios metastásicos en el cerebro surgidos de un cáncer de mama.

15 6.- El compuesto de la reivindicación 5 para su uso según la reivindicación 5, en el que los sitios metastásicos en el cerebro surgidos de un cáncer de mama sobreexpresan erbB-2.

7.- El compuesto de la reivindicación 5 para su uso según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, es ditosilato de lapatinib.

8.- El compuesto de la reivindicación 5 para su uso según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, es ditosilato de lapatinib monohidrato.

20