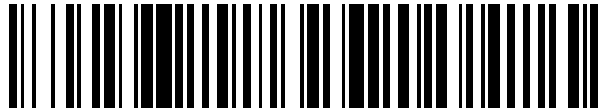


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 452**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2009 E 09716778 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2259800**

54 Título: **Uso de 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina para el tratamiento de carcinoma de pulmón de células no pequeñas con resistencia adquirida a los moduladores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).**

30 Prioridad:

05.03.2008 EP 08152326

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

26.06.2014

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 2 471 452 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina para el tratamiento de carcinoma de pulmón de células no pequeñas con resistencia adquirida a los moduladores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

5 La presente invención se refiere al uso de un derivado específico de pirimidina en el tratamiento de las enfermedades dependientes de los miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (que incluye 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 de las enfermedades que tengan una resistencia adquirida a algunos agentes que dirigen a los miembros de la familia del EGFR, al uso de estos compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades. También se describen combinaciones de dichos compuestos con moduladores del EGFR para dicho uso, métodos para el tratamiento de dichas enfermedades con dichos compuestos, y preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades que comprenden dichos compuestos, solos o en combinación, en especial con un modulador del EGFR.

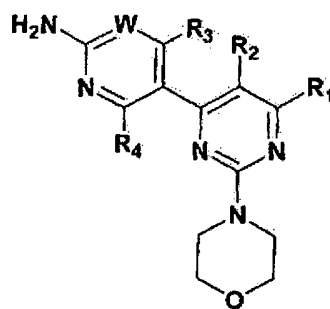
15 Las mutaciones somáticas en el dominio de tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se han asociado con la respuesta clínica al inhibidor de tirosina quinasa del EGFR, tales como Gefitinib (Iressa®) o Erlotinib (Tarceva®) (Paez y colaboradores, EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy, Science, Volumen 304, 1497 - 1500). La resistencia adquirida a los moduladores del EGFR se presenta en los pacientes que inicialmente respondieron clínicamente a la terapia, pero luego desarrollaron tumores progresivos. La respuesta refractaria a los inhibidores de quinasa del EGFR se ejemplifica con la mutación resistente secundaria T790M (Kobayashi y colaboradores; EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib, N. Engl J Med, Volumen 352, 786 - 792), la cual es comparable con la(s) mutación(es) de resistencia observada(s) para el Gleevec/Glivec o Dasatinib en leucemia mielógena crónica (CML) (Garre y colaboradores; 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, Volumen 100, 3041 - 3044) o en los pacientes con GIST (Antonescu y colaboradores; Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors occurs through secondary gene mutation, Clin Cancer Res, Volumen 11, 4182 - 4190).

En la literatura existen evidencias de la activación de la ruta de PI3K secuencia abajo del EGFR activado. Por consiguiente, la ablación genética de la subunidad catalítica de PI3K (p110) en un fibroblasto embrionario de ratón, vuelve a las células resistentes a la transformación mediante una forma activada del EGFR (Zhao y colaboradores; The p110 alpha isoform of PI3K is essential for proper growth factor signaling and oncogenic transformation, PNAS, Volumen 103, 16296 - 16300). HER3 (ErbB-3), uno de los cuatro miembros de la familia del EGFR y compañero de HER1 (EGFR1), se sobreexpresa con frecuencia en los tumores sensibles a los inhibidores del EGFR, y está correlacionado con el restablecimiento y activación constitutivos de PI3K (Engelman y colaboradores; ErbB-3 mediates phosphoinositide 3-kinase activity in gefitinib-sensitive non small cell lung cancer cell lines, PNAS, Volumen 102, 3788 - 3793; Sergina y colaboradores; Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER 3). La caracterización genética y bioquímica de las biopsias tumorales y de las líneas celulares tumorales que albergan la amplificación del EGFR y la resistencia del inhibidor del EGFR, han revelado un estado de activación constitutiva de la ruta de PI3K (Engelman y colaboradores; Allelic disruption obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR amplified lung cancer, The Journal of Clinical investigation, Volumen 116, 2695 - 2706).

La publicación internacional WO 2004/084 365 describe pirimidinas 2,4,6-trisustituidas como inhibidores de PI3K.

De una manera sorprendente, se ha encontrado que derivados específicos de pirimidina, los cuales han sido descritos en la publicación internacional número WO 07/084786, provocan una fuerte actividad antiproliferativa y una respuesta antitumoral in vivo de líneas celulares de cáncer de mama y de pulmón con los EGFR amplificados y/o el EGFR1 mutado como un único agente y en combinación con los moduladores de la quinasa del EGFR. Por consiguiente, dichos compuestos son útiles para el tratamiento de una enfermedad dependiente del EGFR.

Los derivados específicos de pirimidina que son adecuados para la presente divulgación, su preparación, y las formulaciones farmacéuticas adecuadas que los contienen, son descritos en la publicación internacional número WO 07/084786 e incluyen los compuestos de fórmula I:



I

o un estereoisómero, tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde, W es CR_W o N, en donde R_W se selecciona a partir del grupo que consiste de:

- (1) hidrógeno,
- 5 (2) ciano,
- (3) halógeno,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo,
- (6) sulfonamido;
- 10 R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste de:
- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- 15 (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- (7) alquino sustituido y no sustituido,
- (8) arilo sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- 20 (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
- (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- (12) -COR_{1a},
- (13) -CO₂R_{1a},
- (14) -CONR_{1a}R_{1b},
- 25 (15) -NR_{1a}R_{1b},

(16) $-NR_{1a}COR_{1b}$,

(17) $-NR_{1a}SO_2R_{1b}$,

(18) $-OCOR_{1a}$,

(19) $-OR_{1a}$,

5 (20) $-SR_{1a}$,

(21) $-SOR_{1a}$,

(22) $-SO_2R_{1a}$, y

(23) $-SO_2NR_{1a}R_{1b}$,

en donde R_{1a} , y R_{1b} , se seleccionan independientemente partir del grupo que consiste de

10 (a) hidrógeno,

(b) alquilo sustituido o no sustituido,

(c) arilo sustituido y no sustituido,

(d) heteroarilo sustituido y no sustituido,

(e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y

15 (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;

R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste de

(1) hidrógeno,

(2) ciano,

(3) nitro,

20 (4) halógeno,

(5) hidroxí,

(6) amino,

(7) alquilo sustituido y no sustituido,

(8) $-COR_{2a}$, y

25 (9) $-NR_{2a}COR_{2b}$,

en donde R_{2a} y R_{2b} se seleccionan independientemente partir del grupo que consiste de

(a) hidrógeno, y

(b) alquilo sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona a partir del grupo que consiste de

30 (1) hidrógeno,

- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- 5 (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- (7) alquino sustituido y no sustituido,
- (8) arilo sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
- 10 (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- (12) $-\text{COR}_{3a}$,
- (13) $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$,
- (14) $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$,
- (15) $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$,
- 15 (16) $-\text{OR}_{3a}$,
- (17) $-\text{SR}_{3a}$,
- (18) $-\text{SOR}_{3a}$,
- (19) $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$, y
- (20) $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$,
- 20 en donde R_{3a} y R_{3b} , se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste de
- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo sustituido o no sustituido,
- (c) arilo sustituido y no sustituido,
- (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- 25 (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
- (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido; y
- R_4 se selecciona a partir del grupo que consiste de
- (1) hidrógeno, y
- (2) halógeno.
- 30 Los radicales y los símbolos como se utilizan en la definición de un compuesto de la fórmula I tienen los significados como se divulgan en la publicación internacional número WO 07/084786.

Un compuesto útil en la presente invención es la 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluoro-metil-piridin-2-il-amina (Compuesto A). La síntesis de la 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluoro-metil-piridin-2-il-amina se describe en la publicación internacional número WO 07/084786 como el Ejemplo 10.

5 Los compuestos que dirigen a los miembros de la familia del EGFR de acuerdo con la presente divulgación incluyen los moduladores de quinasa de la familia del EGFR, los compuestos que alteran los niveles de expresión del EGFR o que provocan una respuesta inmunológica celular vinculada a la expresión de los miembros de la familia del EGFR en las células tumorales. Los moduladores preferibles del EGFR exhiben su actividad como inhibidores de la actividad funcional del EGFR. Los compuestos que dirigen a los miembros de la familia del EGFR de acuerdo con la presente divulgación incluyen, sin limitación, gefitinib, erlotinib, lapatinib, NVP-AEE778, ARRY334543, BIRW2992, 10 BMS690514, pelitinib, vandetanib, AV412, anticuerpo monoclonal 806 anti-EGFR, anticuerpo monoclonal Y90/Re-188 anti-EGFR, cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, zalutumumab, pertuzumab, MDX-214, CDX110, IMC11F8, pertuzumab, trastuzumab, zemab®, la vacuna PX 1041 de Her2, y los inhibidores de HSP90 CNF1010, CNF2024, tanespimicina, alvespimicina, IPI504, SNX5422 y NVP-AUY922.

Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 muestra la actividad antitumoral del Compuesto A contra la línea celular NCI-H1975 de NSCLC resistente al inhibidor del EGFR. Se tratan ratones atímicos Hartan hembra (n = 6), que tienen tumores NCI-H1975 subcutáneos, por vía oral con el Compuesto A inhibidor de PI3K a razón de 50 mg / kg cada día durante todo el proceso de tratamiento. * p < 0,05 (de Dunnet versus controles).

20 La Figura 2 muestra el peso corporal promedio de los grupos tratados con vehículo y con Compuesto A durante el estudio de eficacia in vivo llevado a cabo con ratones que tienen la línea celular NCI-H1975 de NSCLC resistente al inhibidor del EGFR.

25 Las líneas celulares de carcinoma de pulmón de células no pequeñas con las formas mutantes del EGFR, pero refractarias a la terapia de inhibición del EGFR, son modelos valiosos para probar la sensibilidad de los inhibidores de PI3K como los compuestos de fórmula I en tal ambiente genético. La línea celular NCI-H1975 es tan buen modelo debido a que es altamente tumorigénica in vivo. Además, contiene HER1 que tiene la mutación prescriptora T790M que vuelve la quinasa resistente a la inhibición catalítica por compuestos tales como gefitinib. Se probó la actividad antitumoral in vivo de los inhibidores de PI3K como los compuestos de fórmula I contra este modelo de tumor resistente al inhibidor de tirosina quinasa del EGFR e impulsado por EGFR (Figura 1). De una manera sorprendente, la administración del compuesto A provoca la inhibición del crecimiento tumoral in vivo. El compuesto A es bien 30 tolerado - no se puede observar ninguna diferencia estadísticamente significativa en el peso corporal entre los grupos de control y de tratamiento (Figura 2).

Un compuesto de la fórmula I, en especial el Compuesto A, es por lo tanto útil para el tratamiento de tales enfermedades dependientes del EGFR, en especial las malignidades, o las enfermedades impulsadas por la resistencia adquirida a los miembros de la familia del EGFR. Las enfermedades o malignidades con un vínculo molecular establecido o potencial a la desregulación de la actividad del EGFR se describen, por ejemplo, en 35 "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, Volumen 33, 369 - 385"; Irmer y colaboradores, EGFR Kinase Domain Mutations - functional impact and relevance for lung cancer therapy, Oncogene, 1 - 9; Roche-Lima y colaboradores, EGFR targeting of Solid Tumors; Cancer Control, 2007, Volumen 14 (3), 295 - 304).

De acuerdo con la presente invención, el tratamiento de las siguientes enfermedades dependientes del EGFR, en especial las malignidades, con el Compuestos A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

45 La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo, para la elaboración de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente del EGFR.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-il-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la elaboración de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o malignidad dependiente del EGFR, en donde dicha enfermedad o malignidad es resistente al tratamiento con un modulador del EGFR que se selecciona del grupo que consiste de gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, nimotuzumab, panitumumab, y trastuzumab, y en donde la enfermedad que depende del EGFR es carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

La resistencia al tratamiento con un modulador del EGFR puede haber sido adquirida durante el tratamiento con dicho modulador del EGFR. También se divulga que tal resistencia puede ser debida a una mutación o mutaciones en la proteína.

5 En particular, la presente invención describe el tratamiento de una enfermedad o malignidad que depende de los miembros de la familia del EGFR o que ha adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador del EGFR, con los compuestos de fórmula I, en especial el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los posibles moduladores del EGFR que después del tratamiento pueden dar como resultado la resistencia, son, por ejemplo, gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, nimotuzumab, panitumumab, y trastuzumab.

10 Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar para el tratamiento de las enfermedades que dependen del EGFR o con resistencia adquirida al EGFR, en combinación con otros compuestos activos, por ejemplo los compañeros de combinación como se divulga en la publicación internacional número WO 07/084786, más preferiblemente los agentes que se dirigen a la familia del EGFR, tales como, y sin limitación, a gefitinib, erlotinib, lapatinib, NVP-AEE778, ARRY334543, BIRW2992, BMS690514, pelitinib, vandetanib, AV412, anticuerpo monoclonal 806 anti-EGFR, anticuerpo monoclonal Y90/Re-188 anti-EGFR, cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, zalutumumab, pertuzumab, MDX-214, CDX110, IMC11F8, pertuzumab, trastuzumab, zemab®, la vacuna PX 1041 de Her2, y los inhibidores de HSP90 CNF1010, CNF2024, tanespimicina, alvespimicina, IPI504, SNX5422 y NVP-AUY922.

20 La presente invención también describe un tratamiento de combinación de las enfermedades dependientes del EGFR con compuesto de fórmula I, en especial de un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste del (Compuesto A) y un modulador del EGFR seleccionado a partir del grupo que consiste de gefitinib, erlotinib, lapatinib, NVP-AEE778, ARRY334543, BIRW2992, BMS690514, pelitinib, vandetanib, AV412, anticuerpo monoclonal 806 anti-EGFR, anticuerpo monoclonal Y90/Re-188 anti-EGFR, cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab, zalutumumab, pertuzumab, MDX-214, CDX110, IMC11F8, pertuzumab, trastuzumab, zemab®, la vacuna PX 1041 de Her2, 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 portador farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado, o secuencial, para el tratamiento de carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, malignidades del cerebro incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer cervical, cáncer esofágico, cáncer gástrico y/o cáncer de ovario.

35 En particular, la presente invención describe una combinación del compuesto de la fórmula I seleccionado a partir del grupo que consiste de 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-il-amina y un modulador del EGFR seleccionado a partir 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 opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial, para el tratamiento de carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, malignidades del cerebro incluyendo glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, cáncer de páncreas, cáncer cervical, cáncer esofágico, cáncer gástrico y cáncer de ovario.

40 En otra modalidad, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad que depende del EGFR que haya adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador del EGFR, la cual comprende 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-il-amina (Compuesto A) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el modulador del EGFR se selecciona del grupo que consiste de gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, nimotuzumab, panitumumab, y trastuzumab, y en donde la enfermedad que va a ser tratada es carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

La enfermedad que se va a tratar mediante esta preparación farmacéutica es carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

50 La presente invención también describe el uso de un compuesto de la fórmula I, de preferencia especialmente 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-il-amina (Compuesto A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento de una enfermedad que depende del EGFR, o de una enfermedad que haya adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador del EGFR.

Las enfermedades que van a ser tratadas por este compuesto, solo o en combinación con un modulador del EGFR, es preferiblemente carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

También se puede utilizar un compuesto de la fórmula (I) en forma ventajosa en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, terapia hormonal o, en especial, radiación. Un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar en particular como un radiosensibilizador, en especial para el tratamiento de tumores que exhiban una pobre sensibilidad a la radioterapia.

5 El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

10 Por "combinación" se entiende ya sea una combinación fija en forma unitaria de dosificación, o bien a un kit de partes, para administración combinada, en donde un compuesto de la fórmula (I) y un socio de combinación, se pueden administrar independientemente, al mismo tiempo o por separado, en intervalos de tiempo que permitan especialmente que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo un efecto sinérgico.

15 Un compuesto de fórmula I se puede administrar solo o en combinación con uno o más compuestos terapéuticos adicionales, tomando la posible terapia de combinación la forma de combinaciones fijas, o la administración de un compuesto de la invención y uno o más compuestos terapéuticos adicionales de una forma escalonada o independientemente unos de otros, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más compuestos terapéuticos adicionales.

20 La dosificación del ingrediente activo depende de una variedad de factores, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la gravedad de la condición que se vaya a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico, especialista clínico, o veterinario ordinariamente capacitado puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración de fármaco dentro del intervalo que proporcione eficacia, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco para los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, el equilibrio, y la eliminación de un fármaco.

25 Los compuestos descritos aquí se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular en forma parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, en forma enteral, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, en forma tópica, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o de supositorio. La administración tópica se hace, por ejemplo, en la piel. Una forma adicional de administración tópica es en los ojos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de una manera convencional, mezclando con un portador o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad efectiva en el tratamiento de uno de los trastornos anteriormente mencionados, de un compuesto de la fórmula I o un N-óxido o un tautómero del mismo, junto con portadores farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para administración tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal, o parenteral, y los cuales pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Hay composiciones farmacéuticas utilizadas para administración oral, en especial tabletas o cápsulas de gelatina que contienen al ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol, y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Las tabletas también pueden contener aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio. 40 almidones, tales como almidón de maíz, de trigo, o de arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinil pirrolidona, y si se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en la forma de composiciones administrables en forma parenteral o en la forma de soluciones para infusión. Las 45 composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden contener excipientes, por ejemplo conservadores, estabilizantes, compuestos humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. Las presentes composiciones farmacéuticas, las cuales, si se desea, pueden comprender otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan de una forma ya conocida, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, confección, disolución, o liofilización, y comprenden 50 aproximadamente del 1% al 99%, en especial aproximadamente del 1% hasta aproximadamente el 20%, de ingrediente(s) activo(s).

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable sal de la misma, para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que depende del EGFR, en donde dicha enfermedad es resistente al tratamiento con un modulador del EGFR el cual se selecciona del grupo que consiste de gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, nimotuzumab, panitumumab y trastuzumab, y en donde la enfermedad que depende del EGFR es carcinoma de pulmón de células no pequeñas.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad es una malignidad.
- 10 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la resistencia al tratamiento con el modulador del EGFR ha sido adquirida durante el tratamiento con dicho modulador del EGFR.
- 15 4. 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de una enfermedad que depende del EGFR que ha adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador del EGFR que se selecciona del grupo que consiste de gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, nimotuzumab, panitumumab y trastuzumab, en donde la enfermedad a tratar es el carcinoma de pulmón de células no pequeñas.
5. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la enfermedad es una malignidad.
6. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde la resistencia al tratamiento con el modulador del EGFR ha sido adquirida durante el tratamiento con dicho modulador del EGFR.
- 20 7. Una preparación farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad que depende del EGFR que ha adquirido resistencia durante el tratamiento con un modulador del EGFR seleccionado del grupo que consiste de gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, nimotuzumab, panitumumab y trastuzumab, en donde la enfermedad a tratar es el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, que comprende 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

25

Fig. 1:

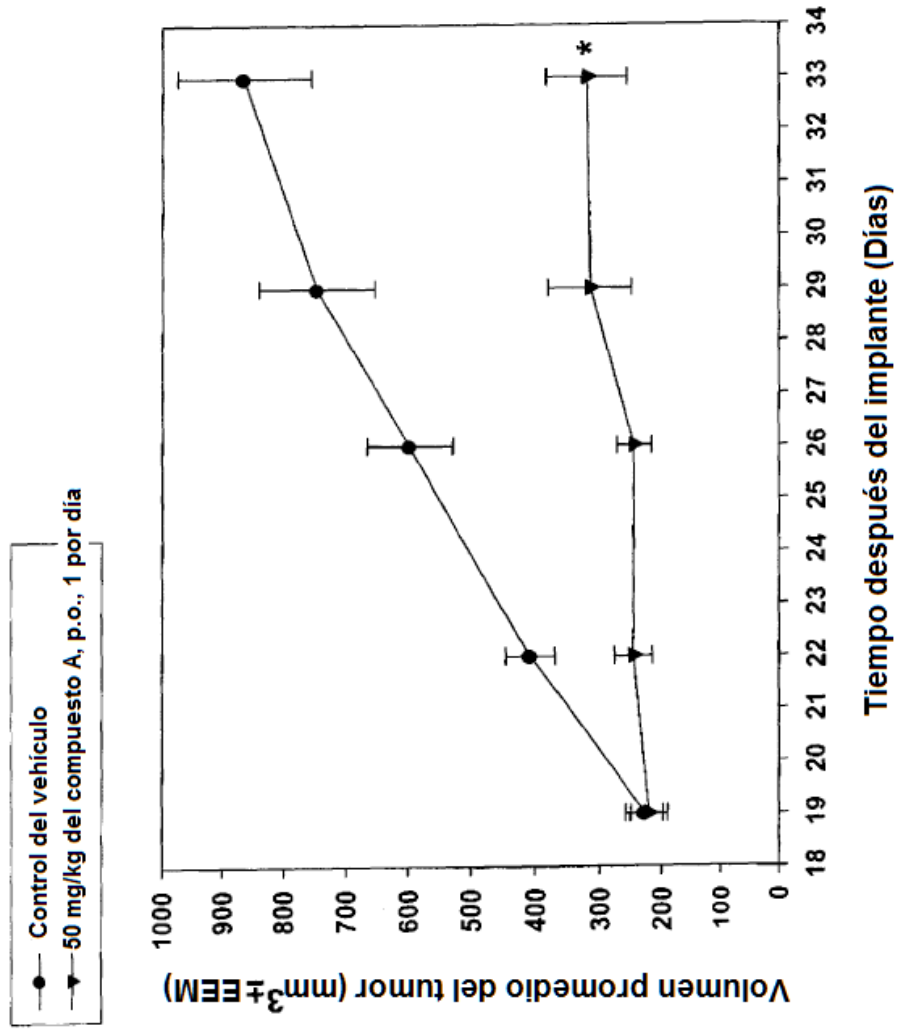


Fig. 2:

