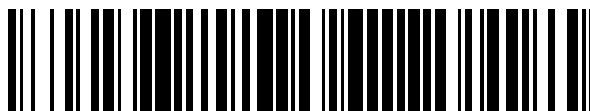


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 567**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2008 E 12160638 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2478905**

54 Título: **Tratamiento de leucemia resistente a imatinib usando 4-aminoquinolin-3-carbonitrilos**

30 Prioridad:

01.06.2007 US 932650 P

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

17.07.2014

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

HEWES, BECKER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 477 567 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

Tratamiento de leucemia resistente a imatinib usando 4-aminoquinolin-3-carbonitrilos.

Campo de la invención

5 La invención está dirigida al compuesto 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una leucemia positiva en BcrAbl, siendo la leucemia resistente al tratamiento con imatinib y teniendo la leucemia una mutación de ácido nucleico asociada a la resistencia en el gen *bcrabl* que es 949T>C.

Antecedentes de la invención

10 El imatinib, que se comercializa con los nombres comerciales *Gleevec* y *Glivec*, sin duda ha transformado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, ayudando a muchos pacientes a alcanzar una tasa de supervivencia de los 5 años de aproximadamente el 90 %. Un subgrupo de pacientes en tratamiento con imatinib, que se vende con los nombres comerciales *Gleevec* y *Glivec*, desarrolla resistencia al fármaco, a menudo debido a mutaciones de *bcrabl* en la tirosina quinasa. El tratamiento con imatinib ha permitido a los pacientes con leucemia mielógena crónica (LMC) experimentar una tasa de supervivencia de cinco años de aproximadamente el 90 %, ya que el fármaco bloquea la proteína tirosina quinasa "BcrAbl", una proteína anómala que conduce a una sobreproducción de glóbulos blancos anómalos característicos de la leucemia. Sin embargo, muchos pacientes, con el tiempo, han desarrollado resistencia a este tratamiento, porque sus células cancerosas son capaces de mutar y adaptarse, sufriendo una recaída de la enfermedad.

20 La tirosina quinasa BcrAbl desactivada de forma aberrante (el producto del gen *bcrabl* y el cromosoma Filadelfia) está asociada causalmente con la leucemia mielógena crónica y la leucemia linfocítica aguda. La actividad de la tirosina quinasa constitutiva de BcrAbl promueve la proliferación y la supervivencia de las células de la leucemia mielógena crónica (LMC). La inhibición de la actividad de la tirosina quinasa BcrAbl o proteínas de señalización activadas por BcrAbl en células de LMC bloquea la proliferación y causa la muerte celular por apoptosis. El inhibidor selectivo de la quinasa Abl, STI-571 (comercializado como *Gleevec*), es tóxico para las células de la LMC en cultivo, provoca la regresión de los tumores de LMC en ratones atómicos y se usa actualmente para el tratamiento de pacientes con LMC. La expresión de BcrAbl en células madre hematopoyéticas promueve la transformación y actúa temprano en la leucemogénesis. La inhibición de esta quinasa con STI-571 controla de manera eficaz la LMC en la fase crónica de la enfermedad, pero es frecuente que las enfermedades más avanzadas sigan progresando con la terapia con STI-571. En los modelos *in vitro* de resistencia a STI-571 y muestras clínicas de pacientes resistentes, se demostró que la sobreexpresión de otras quinasas o la activación de distintas vías de señalización se asocian con la independencia de BcrAbl. La inhibición de la actividad de la tirosina quinasa BcrAbl es una estrategia eficaz para el tratamiento de la LMC como se demuestra por la eficacia clínica de STI-571. Otras moléculas, incluyendo las quinasas de la familia Src, desempeñan un papel en la señalización corriente abajo de BcrAbl, y como tales, son posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad resistente a STI-571. Las quinasas de la familia Src, incluyendo Lyn y Hck, se han implicado en la señalización corriente abajo de BcrAbl.

35 Aunque el inhibidor selectivo de la quinasa Abl, el STI-571, es eficaz y bien tolerado por la mayoría de los pacientes en la fase crónica de la LMC, los pacientes en fases aceleradas y críticas de la enfermedad tienden a ser menos sensibles. Por consiguiente, se necesitan agentes alternativos que sean eficaces en las etapas tardías de la enfermedad. La frecuencia de las mutaciones *bcr/abl* en pacientes de LMC resistentes ha aumentado hasta el 90 % (Hochhaus *et al.* "Leukemia" 2004)) desde el 42 % (*Cancer Cell*, Vol 2. (2), agosto de 2002, páginas 117-125). El Imatinib está aprobado como tratamiento de primera línea para los pacientes recién diagnosticados de LMC. Sin embargo, la resistencia al imatinib debida a mutaciones puntuales en el gen *bcr/abl* se está reconociendo como un obstáculo en la terapia de los pacientes con LMC. Gore, *Science* 2001; 293 (5531): 876-880 y Lecoutre, *Blood* 2000; 95(5):1758-66.

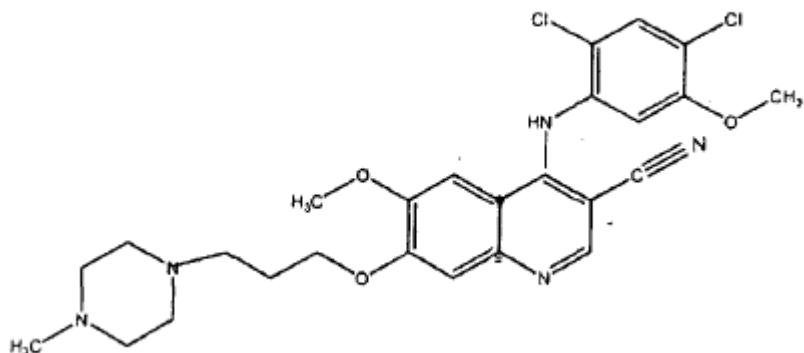
45 Kantarijian *et al.* han demostrado que el nilotinob no es eficaz contra la LMC cuando los pacientes tienen la mutación de aminoácido en BcrAbl T315I, *N Engl J Med.*, 5 de junio de 2006; 354(24): 2594-6.

Talpaz *et al.* han mostrado que el Dasatinib en las leucemias positivas en el cromosoma Filadelfia resistentes a Imatinib (*New England J Med.* 2006: 354:2531-2541) tampoco tiene efecto contra la mutación T315I. Esta referencia también demostró que el Dasatinib puede causar toxicidad hematológica y edema.

50 Branford *et al.* informaron que las mutaciones BcrAbl en pacientes con LMC tratados con imatinib vienen casi siempre acompañadas de resistencia clínica, y las mutaciones en el bucle de unión a fosfato (bucle P) del ATP se asocian con un mal pronóstico. *Blood*, 1 de julio de 2003, Vol. 102, Nº 1, pág. 276-283.

55 La patente de EE.UU. Nº 6.297.258 desvela 3-cianoquinolinas sustituidas que son útiles como agentes antineoplásicos y en el tratamiento de la enfermedad poliquística del riñón. La solicitud de patente de EE.UU. Nº 20050101780 desvela procedimientos de tratamiento, prevención o inhibición de la LMC, proporcionando a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de SKI-606.

La publicación de patente EE.UU. N° 20050101780 desvela específicamente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:



5 para el tratamiento de LMC. Este compuesto también se conoce como bosutinib o SKI-606, y tiene el nombre químico 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo.

Soverini *et al.* demostraron la resistencia al dasatinib en pacientes con F317V., *J Clin Oncol.* 20 de noviembre de 2006; 24(33):e51-2.

10 Puttini *et al.* han mostrado que SKI-606, un nuevo inhibidor de Src-Abl, es eficaz en la reducción de la replicación de líneas celulares de LMC resistentes al imatinib que tienen ciertas mutaciones asociadas con la resistencia al imatinib. *Cancer Res.* 2006; 66(23): 1 de diciembre de 2006.

Sumario de la invención

Se ha descubierto que un número significativo de pacientes resistentes al imatinib responden favorablemente al tratamiento con SKI-606 (4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo).

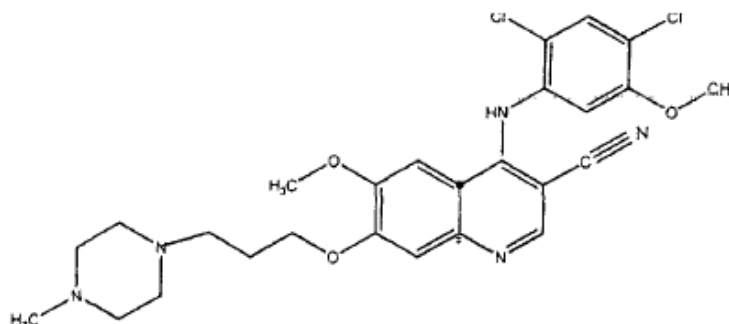
15 La presente invención proporciona el compuesto 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una leucemia positiva en BcrAbl, siendo la leucemia resistente al tratamiento con imatinib y teniendo la leucemia una mutación de ácido nucleico asociada a la resistencia en el gen *bcrabl* que es 949T>C.

20 En el presente documento, de aquí en adelante, SKI-606, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se denomina "el compuesto".

En una realización, la leucemia tiene una mutación de aminoácido asociada a la resistencia en la proteína *bcrabl* que es F317L.

En una realización, la leucemia se selecciona de entre LMC y leucemia linfocítica aguda (LLA).

25 En una realización, el compuesto se administra a una concentración seleccionada de entre 100 y 1.000 mg, de entre 200 y 800 mg, de entre 300 y 700 mg, de entre 400 y 600 mg, y cualquier intervalo o fracción incluida dentro de estos intervalos. En una realización, el compuesto se administra a una concentración de entre 400 y 600 mg al día. En una realización, el compuesto se administra a una concentración de 500 mg al día.



SKI-606 tiene la fórmula química mostrada anteriormente.

5 En otra realización, la invención proporciona el uso del compuesto 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una leucemia positiva en BcrAbl, siendo la leucemia resistente al tratamiento con imatinib y teniendo la leucemia una mutación de ácido nucleico asociada a la resistencia en el gen *bcrabl* que es 949T>C.

En una realización de dicho uso, la leucemia tiene una mutación de aminoácido asociada a la resistencia en la proteína bcrabl que es F317L. SKI-606 es bosutinib y tiene el nombre químico 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo.

10 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 muestra un resumen de las respuestas hematológicas y las respuestas citogenéticas producidas tras el tratamiento con SKI-606.

La Figura 2 muestra los niveles de expresión del gen *bcrabl*.

Descripción detallada de la invención

15 Procedimientos generales

Para determinar la respuesta al tratamiento, se usan hemogramas completos automatizados, recuentos diferenciales (con confirmación manual de anomalías), morfología de la médula ósea y citogenética.

La morfología de la médula ósea se usa para determinar los recuentos de células mieloides inmaduras y blastocitos con el fin de definir las fases de la enfermedad.

20 La citogenética convencional se usa para determinar la presencia del cromosoma Filadelfia y su porcentaje de presencia en la médula ósea. Para esta determinación, se deben contar veinte o más metafases. Se puede usar el análisis de FISH (hibridación fluorescente *in situ*) para confirmar la presencia del producto de fusión BcrAbl.

Se realiza la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR) para el número de copias de BcrAbl en sangre periférica.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "leucemia positiva en BcrAbl" se refiere a una leucemia que se asocia con la expresión del gen *bcrabl*.

30 Respuesta citogenética al tratamiento. Como se usa en el presente documento, una "respuesta citogenética al tratamiento" indica una desaparición relativa del cromosoma Filadelfia en los sujetos tratados según lo determinado por un porcentaje de células presentes positivas en el cromosoma Filadelfia. La respuesta puede ser mínima, de poca importancia, parcial o completa. Una respuesta citogenética "negativa" representa aproximadamente el 95,5 % de células positivas para el cromosoma Filadelfia después del tratamiento. Una "respuesta mínima" indica aproximadamente el 66-95 % de células positivas para el cromosoma Filadelfia. Una respuesta citogenética "de poca importancia" indica el 36-65 % de células positivas para el cromosoma Filadelfia. Una respuesta "parcial" indica el 1-35 % de células positivas para el cromosoma Filadelfia. Una respuesta "completa" indica el 0 % de células positivas para el cromosoma Filadelfia. Estas cifras de % de presencia se basan en el análisis de 20 metafases (por sujeto). Si las metafases son insuficientes, se puede usar un ensayo basado en la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para calificar la respuesta.

Respuestas hematológicas al tratamiento. Como se usa en el presente documento, una "respuesta hematológica al tratamiento" indica la eliminación de células de leucemia observadas microscópicamente en la sangre.

40 El compuesto se puede usar según lo reivindicado para tratar, prevenir o inhibir la leucemia resistente al imatinib. En una realización preferida, el compuesto se usa como parte de una composición farmacéutica.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables son las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como: ácido acético, láctico, carboxílico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico, y ácidos aceptables similarmente conocidos.

Los compuestos se pueden proporcionar por vía oral, o por inyección intralesional, intraperitoneal, intramuscular o intravenosa; infusión; administración mediada por liposomas; administración tópica, nasal, anal, vaginal, sublingual, ureteral, transdérmica, intratecal, ocular u ótica. Para proporcionar de manera regular el compuesto de la presente invención, se prefiere que el compuesto esté en forma de una dosis unitaria.

50 Las formas de dosis unitarias adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas y polvos en bolsitas o viales. Dichas formas de dosis unitarias pueden contener de 0,1 a 1.000 mg de un compuesto descrito en el presente documento

para tratar la leucemia resistente al imatinib, y preferentemente de 400 a 600 mg. En otra realización, las formas de dosificación unitarias contienen 500 mg del compuesto.

En una realización, la dosis diaria está entre 400 y 600 mg al día. En otra realización más, el compuesto se puede administrar en formas de dosificación unitarias que contienen 500 mg.

- 5 El compuesto se puede administrar por vía oral. Dicho compuesto se puede administrar de 1 a 6 veces al día, más habitualmente de 1 a 4 veces al día. El experto en la materia conocerá la cantidad eficaz, que también dependerá de la forma del compuesto. El experto en la materia podría realizar, de la manera habitual, ensayos de actividad empíricos para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y determinar así qué dosis se ha de administrar.
- 10 El compuesto de la invención se puede formular con excipientes convencionales tales como una carga, un agente disgregante, un aglutinante, un lubricante, un agente aromatizante, un aditivo de color o un vehículo. El vehículo puede ser, por ejemplo, un diluyente, un aerosol, un vehículo tópico, una solución acuosa, una solución no acuosa o un vehículo sólido. El vehículo puede ser un polímero o una pasta de dientes. Un vehículo en la presente invención abarca cualquiera de los vehículos farmacéuticamente aceptados convencionales tales como solución salina tamponada con fosfato, solución salina tamponada con acetato, agua, emulsiones tales como una emulsión aceite/agua o una emulsión de triglicérido, diversos tipos de agentes humectantes, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas.

20 Cuando se suministra por vía oral o tópica, dicho compuesto se suministraría a un sujeto mediante la administración en diferentes vehículos. Por lo general, dichos vehículos contienen excipientes tales como almidón, leche, azúcar, ciertos tipos de arcilla, gelatina, ácido esteárico, talco, grasas o aceites vegetales, gomas o glicoles. Sería necesario que el vehículo en concreto se seleccionara en base al procedimiento de administración deseado. Se podría usar, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato (PBS) para la administración intravenosa o sistémica, y para la administración tópica, grasas vegetales, cremas, bálsamos, pomadas o geles.

25 El compuesto se puede administrar junto con diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o vehículos adecuados útiles en el tratamiento o la prevención de la neoplasia. Dichas composiciones son líquidas, o formulaciones liofilizadas o secadas de otra manera, e incluyen diluyentes de diverso contenido de tampón (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúminas o gelatina para prevenir la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, TWEEN 20, TWEEN 80, PLURONIC F68, sales de ácidos biliares), agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfato de sodio), conservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), sustancias de aumento de volumen o modificadores de la tonicidad (por ejemplo, lactosa, manitol), unión covalente de polímeros tales como polietilenglicol, complejación con iones metálicos o incorporación del compuesto en o sobre preparaciones en partículas de hidrogeles o liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, eritrocitos fantasma o esferoblastos. Dichas composiciones influirán en el estado físico, la solubilidad, la estabilidad, la velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de aclaramiento *in vivo* del compuesto o de la composición. La elección de composiciones dependerá de las propiedades físicas y químicas del compuesto capaz de tratar o prevenir una neoplasia.

40 El compuesto se puede administrar localmente a través de una cápsula que permita una liberación sostenida del compuesto durante un período de tiempo. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen la formulación en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

El compuesto se puede usar como una sustancia terapéutica activa para tratar, prevenir o inhibir la LMC.

45 El compuesto se puede usar en un procedimiento de tratamiento de la LMC en seres humanos, que comprende la administración al individuo infectado de una cantidad eficaz del compuesto o una composición farmacéutica del mismo. La dosis proporcionada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, del propósito de la administración, de la forma de administración, y similares. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para curar o mejorar los síntomas de la LMC.

El compuesto se puede administrar solo o en combinación con otros compuestos usados para tratar la LMC. Dichos compuestos incluyen GLEEVEC®, hidroxurea, IFN- α , agentes citotóxicos, 17-(alilamino)-17-desmetoxigeldanamicina o derivados de la misma, o wortmanina.

50 El compuesto se puede preparar a partir de: (a) materiales de partida disponibles en el mercado; (b) materiales de partida conocidos que se pueden preparar como se describe en procedimientos de la bibliografía; o (c) nuevos productos intermedios descritos en los esquemas y procedimientos experimentales del presente documento. El compuesto se puede preparar de acuerdo con las rutas de síntesis desveladas en las patentes de EE.UU. N° 6.002.008 y 6.780.996.

55 Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados, y adecuado para la transformación que se esté efectuando. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica entienden que las diversas funcionalidades presentes en la molécula deben coincidir con las transformaciones químicas propuestas.

5 Cuando no se especifica, el orden de las etapas sintéticas, la elección de los grupos protectores y las condiciones de desprotección serán muy evidentes para los expertos en la materia. Además, en algunos casos, los sustituyentes de los materiales de partida pueden ser incompatibles con ciertas condiciones de reacción. Las restricciones pertinentes a los sustituyentes dados resultarán evidentes para un experto en la materia. Cuando fue apropiado, las reacciones se realizaron bajo atmósfera inerte.

La preparación de los compuestos se ha publicado en la bibliografía, [Boschelli, D. H., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 44, 3965 (2001)], Boschelli, D. H., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 44, 822 (2001), Boschelli, D. H., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 3797 (2003), Boschelli, D. H., *et al.*, *J. Med. Chem.*, 47, 1599 (2004) y Ye, F. *et al.*, XXII National Meeting of the American Chemical Society, San Diego, Calif. (abril de 2001)].

10 El compuesto se puede usar como una sustancia terapéutica activa para tratar, prevenir o inhibir la LMC en pacientes que no han respondido al tratamiento con imatinib.

15 El uso implica un procedimiento para tratar la LMC en pacientes humanos que no han respondido al tratamiento con imatinib, que comprende la administración al individuo infectado de una cantidad eficaz de SK606 (también conocido como SKI-606 bosutinib). El nombre químico de este compuesto es 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo. La dosis proporcionada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, del propósito de la administración y de la forma de administración.

El compuesto se puede administrar solo o en combinación con otros compuestos usados para tratar la LMC. Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, GLEEVEC®, hidroxiurea, IFN- α , agentes citotóxicos, 17-(alilamino)-17-desmetoxigeldanamicina o derivados de la misma, o wortmanina.

20 Los compuestos descritos a continuación en los Ejemplos 2 a 23 se preparan o prepararon a partir de: (a) materiales de partida disponibles en el mercado; (b) materiales de partida conocidos que se pueden preparar como se describe en procedimientos de la bibliografía; o (c) nuevos productos intermedios descritos en los esquemas y procedimientos experimentales del presente documento. Dichos compuestos se pueden preparar de acuerdo con las rutas de síntesis desveladas en las patentes de EE.UU. N° 6.002.008 y 6.780.996.

25 **Ejemplo 1**

Las mutaciones conocidas asociadas a la resistencia al imatinib se encuentran en el gen *bcr/abl*, y son las siguientes, mostrándose la posición del nucleótido y el cambio del nucleótido, seguidos entre paréntesis por el cambio del aminoácido correspondiente: 1052T>C (M351T); 1075T>K (F359V); 1187A>M (H396P); 1295T>Y (I432T); 1457T>C (F486S); 730A>G (M244V); 742C>S (L248V); 749G>R (G250E); 757T>C (Y253H); 758A>T (Y253F); 763G>R (E255K); 787A>R (K263E); 817T>A (L273M); 944C>T (T315I); 949T>C (F317L); y 992A>G (N331 S).

35 Se extrajeron muestras por aspirado de médula ósea de sujetos sin éxito en el tratamiento con imatinib contra la leucemia mieloide crónica, antes de la administración de SKI-606. Se secuenció el gen *bcr/abl* basal y se registraron mutaciones puntuales. A continuación, se administró a los pacientes SKI-606 y se hizo un seguimiento de las mejores respuestas hematológicas confirmadas y citogenéticas. Las dosis medias fueron de entre 400 mg y 600 mg por paciente al día. Se confirmó que el tratamiento con SKI-606 dio lugar a respuestas citogenéticas o hematológicas en pacientes que portaban al menos una de las diecinueve mutaciones puntuales únicas del gen *bcr/abl*. Estas mutaciones puntuales se asocian con la resistencia al tratamiento con imatinib. La duración de los tratamientos varió de una semana a más de un año.

40 En la Tabla 1, se muestran los resultados del tratamiento de los sujetos humanos resistentes al imatinib con mutaciones asociadas a la resistencia BcrAbl conocidas. Se trató un total de 66 pacientes resistentes al imatinib con SKI-606 durante períodos que variaron de entre una semana y más de un año por cada sujeto individual. De estos 66 pacientes, 42 tenían una o más mutaciones conocidas asociadas a la resistencia al imatinib. Además, algunos pacientes que no tenían ninguna de las mutaciones conocidas asociadas a la resistencia también respondieron favorablemente al tratamiento.

45 Los siguientes ejemplos adicionales 2 a 23 describen compuestos que se sintetizan usando (a) materiales de partida disponibles en el mercado; (b) materiales de partida conocidos que se pueden preparar como se describe en procedimientos de la bibliografía; o (c) nuevos productos intermedios descritos en los esquemas y procedimientos experimentales del presente documento. Los compuestos se pueden preparar de acuerdo con las rutas de síntesis desveladas en las patentes de EE.UU. N° 6.002.008 y 6.780.996.

Tabla 1

Mutaciones	ADN	Proteína	Sujetos con respuesta citogenética por sujetos evaluados	Sujetos con respuesta hematológica por sujetos evaluados	Sujeto con cualquier respuesta por total de sujetos evaluados	Mejor respuesta citogenética	Mejor respuesta hematológica
1052T>C (M351T)	timidina (T) a citosina (C)	metionina a treonina	3 de 5	3 de 4	4 de 5	rciC 2, rciP 1	Respuesta hematológica completa 2 Fase acelerada a crónica 1
1075T>G (F359V)	timidina (T) a guanina (G)	fenilalanina a valina	1 de 1	1 de 2	1 de 2	rciC 1	Respuesta hematológica completa 1
1075T>K (F359[V,F])	timidina a timidina o guanina	fenilalanina a fenilalanina y valina	1 de 2	2 de 3	2 de 3	rciM 1	Respuesta hematológica completa 1 Fase crítica a crónica 1
1187A>M (H396(H,P))	adenina (A) a A o C	histidina a histidina y fenilalanina	1 de 1	1 de 1	1 de 1	rciC 1	Respuesta hematológica completa 1
1295T>Y (I432[T,I])	T a T o C	isoleucina a isoleucina y treonina	0 de 1	1 de 1	1 de 1	Sin respuesta	Respuesta hematológica completa 1
1457T>C (F486S)	T a C	Phe a serina	1 de 2	1 de 2	1 de 2	rciC 1	Fase crítica a crónica 1
730A>G MUTACIÓN (M244V)	A a G	met a valina	1 de 1	No evaluable	1 de 1	rciC 1	No evaluable
730A>R (M244[M,V])	A a A o G	met a met y valina	No evaluable	1 de 1	1 de 1	No evaluable	Fase acelerada a crónica 1
742C>S (L248[L,V])	C a C o G	leucina a leu y valina	0 de 1	1 de 1	1 de 1	Sin respuesta	Respuesta hematológica completa 1
749G>R (G250[E,G])	G a A o G	glicina a glutamato y glicina	No evaluable	1 de 1	1 de 1	No evaluable	Respuesta hematológica completa 1

(Continuación)

Mutaciones	ADN	Proteína	Sujetos con respuesta citogenética por sujetos evaluados	Sujetos con respuesta hematológica por sujetos evaluados	Sujeto con cualquier respuesta por total de sujetos evaluados	Mejor respuesta citogenética	Mejor respuesta hematológica
757T>C (Y253{H,Y})	T a C	a tirosina e histidina	1 de 1	1 de 1	1 de 1	rciP 1	Respuesta hematológica completa 1
758A>T (Y253F)	A a T	tirosina a fenilalanina	0 de 1	1 de 1	1 de 1	Sin respuesta	Respuesta hematológica completa 1
763G>R (E255{K,E})	G a A o G	glutamato a glutamato y lisina	1 de 1	1 de 1	1 de 1	rciP 1	Fase crítica a crónica 1
787A>R (K263{K,E})	A a A o G	lisina a lisina y glutamato	No evaluable	1 de 1	1 de 1	No evaluable	Respuesta hematológica completa 1
817T>A (L273M)	T a A	leucina a metionina	1 de 1	1 de 1	1 de 1	rciC 1	Respuesta hematológica completa 1
944OT (T315I)	C a T	treonina a isoleucina		1 de 1	1 de 6		Respuesta hematológica completa 1
944C>Y (T315{T, I})	C a C o T	treonina a treonina e isoleucina	1 de 1	0 de 1	1 de 1	rciP 1	Sin respuesta
949T>C (F317L)	T a C	Phe a lisina	1 de 3	3 de 4	3 de 4	rciM 1	Respuesta hematológica completa 3
992A>G (N331S)	A a G	asparagina a serina	1 de 1	No evaluable	1 de 1	rciC 1	No evaluable

rciC = Respuesta citogenética completa;
rciP = Respuesta citogenética parcial;
rciM = Respuesta citogenética mínima

Ejemplo 2

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo; p.f.: 116-120 °C.; EM (EN) m/z 530,2; 532,2 (M+1).

Ejemplo de referencia 3

5 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[3-(4-etil-1-piperazinil)propoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo; p.f.: 102-104 °C.; EM (EN) m/z 544,3; 546,4 (M+1).

Ejemplo de referencia 4

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo; p.f.: 165-167 °C.; EM (EN) m/z 516,0; 518,2 (M+1).

10 Ejemplo de referencia 5

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[2-(4-etil-1-piperazinil)etoxi]-6-metoxi-3-quinolincarbonitrilo; p.f.: 101-105 °C.; EM (EN) m/z 530,4; 532,4 (M+1).

Ejemplo de referencia 6

15 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo; p.f.: 200-202 °C., EM 501,3 (M+H)⁺, Análisis para C₂₅H₂₆Cl₂N₄O₃·0,8 H₂O, Calc.: C, 58,21; H, 5,39; N, 10,86; Encontrado: C, 58,19; H, 5,23; N, 10,67.

Ejemplo de referencia 7

20 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]-3-quinolincarbonitrilo; p.f.: 190-191 °C., EM 515,19 (M+H)⁺, Análisis para C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃·1,0 H₂O, Calc.: C, 58,53; H, 5,67; N, 10,50; Encontrado: C, 58,65; H, 5,57; N, 10,34.

Ejemplo de referencia 8

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 144-145 °C.; EM 529,2 (EN+).

Ejemplo de referencia 9

25 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-7-[(1-etilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 192-195 °C.; EM 515,2 (EN+).

Ejemplo de referencia 10

30 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 137-138 °C., EM 542,0 (M-H)⁻, Análisis para C₂₇H₃₁Cl₂N₅O₃·0,6 H₂O, Calc.: C, 58,40; H, 5,84; N, 12,61, Encontrado: C, 58,31; H, 5,71; N, 12,43.

Ejemplo de referencia 11

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 182-186 °C., EM 513,0 (M-H)⁻, Análisis para C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃·1,4 H₂O, Calc.: C, 57,76; H, 5,74; N, 10,36, Encontrado: C, 57,65; H, 5,43; N, 10,1.

35 Ejemplo de referencia 12

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(4-etilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 127-130 °C., EM 558,3 (M+H)⁺, Análisis para C₂₈H₃₃Cl₂N₅O₃·1,5 H₂O, Calc.: C, 57,44; H, 6,20; N, 11,96, Encontrado: C, 57,44; H, 6,24; N, 11,79.

Ejemplo de referencia 13

40 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[3-(1-metilpiperidin-4-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 148-151 °C., EM 543,2 (M+H)⁺, Análisis para C₂₈H₃₂Cl₂N₄O₃·1,8 H₂O, Calc.: C, 58,39; H, 6,23; N, 9,73, Encontrado: C, 58,40; H, 6,16; N, 9,64.

Ejemplo de referencia 14

45 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 141-143 °C., EM 530,2 (M+H)⁺, Análisis para C₂₆H₂₉Cl₂N₅O₃, Calc.: C, 58,87; H, 5,51; N, 13,20, Encontrado: C, 58,48; H, 5,45; N,

12,95.

Ejemplo de referencia 15

5 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-etoxi-7-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 174-176 °C., EM 529,1 (M+H)⁺, Análisis para C₂₇H₃₀Cl₂N₄O₃, Calc.: C, 61,25; H, 5,71; N, 10,58, Encontrado: C, 61,40; H, 5,84; N, 10,35.

Ejemplo de referencia 16

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-propil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolincarbonitrilo; 1 °C.; EM (EN) *m/z* 558,2; 560,2 (M+1).

Ejemplo de referencia 17

10 4-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-quinolincarbonitrilo; p.f.: 224-225 °C., EM 469,0 (EN-).

Ejemplo de referencia 18

6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: > 245 °C.; EMAR (M+H)⁺ calculada: 493,24455, encontrada: 493,24311.

Ejemplo de referencia 19

15 4-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 106-108 °C., EM 467,2 (EN+).

Ejemplo de referencia 20

20 6-metoxi-4-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: >250 °C., EM 445,2 (EN-).

Ejemplo de referencia 21

4-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 190-191 °C., EM 429,2 (EN-).

Ejemplo de referencia 22

25 6-metoxi-4-[(5-metoxi-2,4-dimetilfenil)amino]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo; p.f.: 160-162 °C., EM 461,3 (EN+).

Ejemplo de referencia 23

4-[(2,4-dicloro-5-etoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinolin-3-carbonitrilo.

Ejemplo 24

30 Se trató un grupo de pacientes humanos que padecían una leucemia positiva en BcrAbl y resistente al tratamiento con imatinib con SKI-606 durante períodos de tiempo que variaron entre una semana y más de un año.

La Figura 1 muestra la respuesta hematológica y citogenética para los pacientes en número (N) y %, y diferenciada entre la leucemia crónica y la leucemia avanzada.

35 La Figura 2 muestra la mediana de la proporción de la expresión del gen *bcrabl* con respecto al gen *abl* en pacientes resistentes al imatinib en fase crónica tratados con SKI-606.

Ejemplo 25

La Tabla 2 representa los datos de seguimiento recogidos para los pacientes adicionales con respuesta a las mutaciones descritas anteriormente en la Tabla 1, así como los pacientes con respuesta y sin respuesta a mutaciones *bcrabl* adicionales.

40

Tabla 2

Mutaciones	Sujetos con respuesta citogenética por sujetos evaluados	Sujetos con respuesta hematológica por sujetos evaluados	Sujetos con respuesta citogenética por sujetos evaluados de acuerdo con la Tabla 1	Sujetos con respuesta hematológica por sujetos evaluados de acuerdo con la Tabla 1
M351 T	4 de 6	5 de 5	3 de 5	3 de 4
F359 V	3 de 4	5 de 5	2 de 3	3 de 5
H396P	1 de 1	1 de 1	1 de 1	1 de 1
I432T	0 de 1	1 de 1	0 de 1	1 de 1
F486S	1 de 2	1 de 2	1 de 2	1 de 2
M244V	4 de 4	4 de 4	1 de 1	1 de 1
L248V	1 de 3	2 de 2	0 de 1	1 de 1
G250E	0 de 1	2 de 2	No evaluable	1 de 1
Y253{H,F}	3 de 3	3 de 3	1 de 2	2 de 2
E255K	2 de 2	2 de 3	1 de 1	1 de 1
K263E	1 de 1	1 de 1	No evaluable	1 de 1
T315I	3 de 3	5 de 9	1 de 1	1 de 2
F317L	1 de 6	7 de 8	1 de 3	3 de 4
N331S	1 de 1	No evaluable	1 de 1	No evaluable
L384P	0 de 1	0 de 1		
V299L	0 de 1	0 de 1		
E453K	1 de 1	1 de 1		
F359I	1 de 1	1 de 1		
E355G	0 de 1	1 de 1		
G321R	0 de 1	1 de 1		
H396R	0 de 2	1 de 1		
F311L	No evaluable	No evaluable		
E255V	No evaluable	1 de 2		
L273M	1 de 1	1 de 1	1 de 1	1 de 1
T277A	1 de 1	1 de 1		
E286G	1 de 1	1 de 1		
L387V	0 de 1	1 de 1		
Q252H	No evaluable	No evaluable		
Y230H	0 de 1	1 de 1		

REIVINDICACIONES

1. El compuesto 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolin carbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una leucemia positiva en BcrAbl, siendo la leucemia resistente al tratamiento con imatinib y en el que la leucemia tiene una mutación de ácido nucleico asociada a la resistencia en el gen *bcrabl*, que es 949T>C.
2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que la leucemia tiene una mutación de aminoácido asociada a la resistencia en la proteína bcrabl que es F317L.
3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que la leucemia es leucemia mielógena crónica.
4. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que la leucemia es leucemia linfocítica aguda.
5. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto es administrado a un sujeto en combinación con otro u otros compuestos usados para el tratamiento de una leucemia positiva en BcrAbl.
6. El compuesto para el uso de la reivindicación 5, en el que el otro o los otros compuestos incluyen STI-571.
7. El uso del compuesto 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolin carbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una leucemia positiva en BcrAbl, siendo la leucemia resistente al tratamiento con imatinib y en el que la leucemia tiene una mutación de ácido nucleico asociada a la resistencia en el gen *bcrabl* que es 949T>C.
8. El uso de la reivindicación 7, en el que la leucemia tiene una mutación de ácido nucleico asociada a la resistencia en la proteína bcrabl que es F317L.
9. El uso de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que la leucemia es leucemia mielógena crónica.
10. El uso de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que la leucemia es leucemia linfocítica aguda.
11. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el compuesto es administrado a un sujeto en combinación con otro u otros compuestos usados para tratar una leucemia positiva en BcrAbl.
12. El uso de la combinación de la reivindicación 11, en el que el otro u otros compuestos incluyen STI-571.

Respuesta a la terapia: pacientes sin exposición previa al fármaco*

Respuesta	LMC crónica N (%)	Avanzada N (%)
Respuesta hematológica		
Evaluable	36	9
RHC	33 (92)	7 (78)
RHC + SEL** + RM	33 (92)	8 (89)
Respuesta citogenética		
Evaluable †	31	5
Completa	10 (32)	1 (17)
Parcial	3 (10)	2 (40)
Muy importante	13 (42)	3 (60)

*Pacientes sin exposición previa a inhibidores de quinasa distintos del imatinib.

** SEL, sin evidencia de leucemia.

† Pacientes evaluables para respuesta citogenética muy importante o completa (es decir, respuesta citogenética basal de respuesta parcial o peor y ≥ 1 evaluación post-basal de la respuesta citogenética).

Figura 1

Pacientes resistentes al imatinib en fase crónica

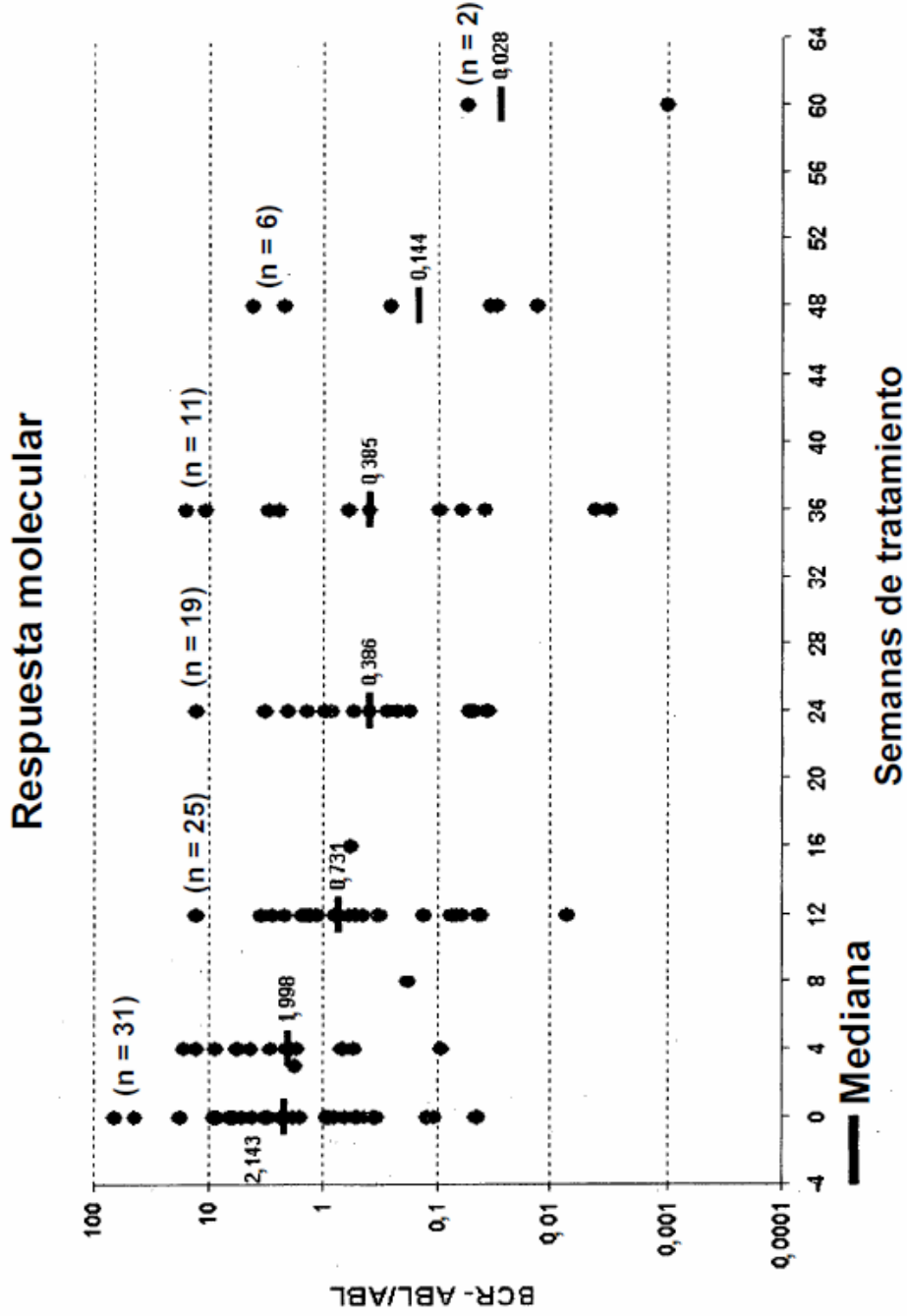


Figura 2

Nota: Solo se incluyen en el gráfico los pacientes con una pérdida de la respuesta citogenética muy importante en la exploración