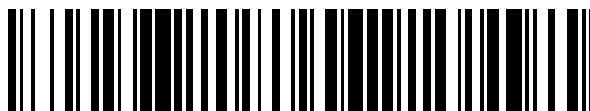


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 498**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/409 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2005 E 05855956 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 1830876**

54 Título: **Utilización de Imiquimod para el tratamiento de metástasis cutáneas provenientes de un tumor de cáncer de mama**

30 Prioridad:

30.12.2004 US 640491 P

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

22.06.2015

73 Titular/es:

**MEDA AB (100.0%)
Pipers väg 2A, Box 906
170 09 Solna, SE**

72 Inventor/es:

**BENNINGHOFF, BERND y
HENGGE, ULRICH, R**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 538 498 T3

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

DESCRIPCIÓN

Utilización de Imiquimod para el tratamiento de metástasis cutáneas provenientes de un tumor de cáncer de mama

La presente invención se refiere a la utilización del compuesto MRI 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en la preparación de un medicamento eficaz para el tratamiento de metástasis cutáneas.

5 **Antecedentes**

Las metástasis cutáneas son tumores secundarios asociados a muchos tipos diferentes de cáncer. Se producen cuando las células cancerosas se separan del tumor primario y llegan a arraigarse como tumores secundarios. Los tumores metastásicos a menudo producen deterioro acelerado del estado del paciente y, por tanto, pueden ser fatales. Las metástasis cutáneas se producen como resultado de uno o más procesos metastásicos que puede
10 incluir, por ejemplo, la proliferación del tumor primario, extensión local, penetración y la embolización vascular y/o linfática, transferencia accidental de las células malignas durante procedimientos de diagnóstico o quirúrgicos y liberación de células malignas.

Las metástasis cutáneas se producen en hasta aproximadamente el 9% de todos los pacientes con cáncer, pero se presentan con mayor frecuencia en relación con el cáncer de mama en las mujeres y en relación con el cáncer de pulmón en los hombres. El melanoma, los cánceres de ovario, de la cavidad oral, renal, de colon y gástricos
15 primarios representan aproximadamente el 90% de todas las metástasis cutáneas.

Los pacientes suelen presentar nódulos o tumores de desarrollo rápido, a menudo en el pecho, el cuero cabelludo, el cuello, el abdomen o la espalda. Los sitios menos frecuentes son las extremidades superiores y la pelvis. Los pacientes pueden presentar dolor, sensibilidad y/o infección. Las metástasis cutáneas se caracterizan por la invasión
20 tumoral con rotura capilar, necrosis e infección, lo cual puede producir un lesión purulenta, friable y maloliente. Las metástasis cutáneas pueden presentar características del tumor primario. En otros casos, sin embargo, las células del tumor metastásico pueden llegar a ser al menos parcialmente indiferenciadas.

El tratamiento de la metástasis cutáneas depende, al menos en parte, del tratamiento del tumor primario. A menudo, éste puede incluir el tratamiento generalizado, pero también puede incluir tratamientos locales, incluidos, por ejemplo, la escisión quirúrgica, irradiación, quimioterapia, crioterapia, terapia con láser o terapia hormonal. Los efectos secundarios de muchos de estos tratamientos están muy caracterizados.
25

El aislamiento social, la vergüenza, incluso el ostracismo, pueden provenir de la desfiguración y/o el olor asociado a metástasis cutáneas. Por lo tanto, el tratamiento eficaz de las metástasis cutáneas puede mejorar significativamente la calidad de vida de un paciente e incluso puede prolongar la vida de un paciente. Existe necesidad de encontrar
30 tratamientos eficaces adicionales para las metástasis cutáneas que produzcan menos efectos secundarios o menos graves y puedan prolongar la vida.

La utilización tópica de imiquimod para el tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma se expone, por ejemplo, en Ugurel S. *et al.*, "Topical imiquimod eradicates skin metastases of malignant melanoma but fails to prevent rapid lymphogenous metastatic spread", *British Journal of Dermatology* 2002, vol. 147, nº 3, páginas 621-
35 624;

Wolf Ingrid H. *et al.*: "Locoregional cutaneous metastases of malignant melanoma and their management", *Dermatologic Surgery* 2004: Official Publication by the American Society for Dermatologic Surgery, Inc., vol. 30:2, Parte 2, Febrero de 2004, páginas 244-247;

Hesling C. *et al.*: "*In vivo* and *in situ* modulation of the expression of genes involved in metastasis and angiogenesis in a patient treated with topical imiquimod for melanoma skin metastases", *British Journal of Dermatology* 2004, vol. 150, nº 4, páginas 761-767; y Schon Michael P. *et al.*: "Death receptor-independent apoptosis in malignant melanoma induced by the small-molecule immune response modifier imiquimod", *THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY*, mayo de 2004, vol. 122, nº 5, páginas 1266-1276. El tratamiento del cáncer de
40 mama (metastásico) se expone, por ejemplo, en DATABASE MEDLINE [Online] US National Library of Medicine (NLM), BETHESDA, MD, EE.UU.; septiembre de 2002, Moore Susan: "Cutaneous metastatic breast cancer", nº de registro NLM12240484 en base de datos y Clinical Journal of Oncology Nursing, 2002 Sep-Oct, vol. 6, nº 5, páginas 255-260;

Schwartz Robert A. *et al.*: "Secondary mucinous carcinoma of the skin: metastatic breast cancer", *Dermatologic Surgery* 2004: Official Publication by the American Society for Dermatologic Surgery, Inc., vol. 30:2, Febrero de
50 2004, páginas 234-235; y

DATABASE MEDLINE [Online] US National Library of Medicine (NLM), BETHESDA, MD, EE.UU.; Febrero de 2003, Krathen Richard A. *et al.*: "Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data", nº de registro NLM12630642 en base de datos y Southern Medical Journal, Feb. 2003, vol. 96, nº 2, páginas 164-167.

Compendio

55 La presente invención se refiere a la utilización del compuesto MRI 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en la preparación de un medicamento eficaz para el tratamiento de metástasis cutáneas, en donde la metástasis cutánea proviene de un tumor de cáncer de mama, como se describe en las reivindicaciones.

Se ha descubierto que pueden usarse algunas moléculas pequeñas de MRI para tratar metástasis cutáneas. En consecuencia, la presente descripción describe un método de tratamiento de una metástasis cutánea en un paciente que necesita dicho tratamiento. Generalmente, el procedimiento comprende la identificación de un área de tratamiento que comprende uno o más lesiones que contienen células metastásicas; y la administración de un compuesto MRI al área de tratamiento en una cantidad eficaz para el tratamiento de la lesión.

La presente descripción también describe un método de tratamiento de una metástasis cutánea en un paciente que necesita dicho tratamiento. Generalmente, el método comprende la identificación de un área de tratamiento que comprende uno o más lesiones que contienen células metastásicas; y la administración de un agonista de TLR7 a la zona de tratamiento en una cantidad eficaz para el tratamiento de la lesión.

La presente descripción también describe un método de tratamiento de una metástasis cutánea en un paciente que necesita dicho tratamiento. Generalmente, el método comprende la identificación de un área de tratamiento que comprende uno o más lesiones que contienen células metastásicas; y la administración de un agonista de TLR8 al área de tratamiento en una cantidad eficaz para el tratamiento de la lesión.

Varias otras características y ventajas de la presente invención deben ser muy evidentes en relación con la siguiente descripción detallada, ejemplos, reivindicaciones y dibujos adjuntos. En varios lugares a lo largo de la memoria, se ofrece orientación mediante listas de ejemplos. En cada caso, la lista mencionada sirve sólo como grupo representativo y no debe interpretarse como una lista exclusiva.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1A presenta un eritema inflamatorio irregular en el hombro izquierdo de un paciente.

La Fig. 1B presenta el examen histológico de una biopsia extraída del eritema inflamatorio irregular presentado en la Fig. 1A.

La Fig. 1C presenta el examen inmunohistoquímico de una biopsia extraída del eritema inflamatorio irregular presentado en Fig. 1A.

La Fig. 1D presenta el examen inmunohistoquímico de una biopsia extraída del eritema inflamatorio irregular presentado en Fig. 1A.

La Fig. 1E presenta el examen inmunohistoquímico de una biopsia extraída del eritema inflamatorio irregular presentado en Fig. 1A.

La Fig. 1F presenta el área del eritema inflamatorio irregular presentado en la Fig. 1A después del tratamiento con un compuesto MRI.

La Fig. 1G presenta el examen histológico de la zona después del tratamiento con un compuesto MRI.

La Fig. 1H presenta el examen inmunohistoquímico de la zona después del tratamiento con un compuesto MRI.

La Fig. 1I presenta el examen histológico de metástasis cutánea del carcinoma canalicular invasivo antes del tratamiento con un compuesto MRI.

La Fig. 1J presenta el examen histológico de metástasis cutánea del carcinoma canalicular invasivo después del tratamiento con un compuesto MRI.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas de la invención

Se ha descubierto recientemente que algunos compuestos modificadores de la respuesta inmunitaria (MRI) pueden proporcionar un tratamiento eficaz de las metástasis cutáneas. Generalmente, los compuestos MRI pueden actuar estimulando algunos aspectos clave del sistema inmunitario, así como suprimiendo algunos otros aspectos. Algunos compuestos MRI parecen actuar a través de receptores tipo Toll (TLR) para inducir la biosíntesis de citocinas seleccionadas, la inducción de moléculas coestimuladoras y el aumento de la capacidad presentadora del antígeno. Algunos compuestos (p. ej., compuestos MRI y/o agonistas del TLR) pueden proporcionar un tratamiento eficaz de las metástasis cutáneas cuando se administran por vía tópica a la zona de la piel afectada por la metástasis cutánea. A menudo, los pacientes afectados por metástasis cutáneas son sometidos a radiación y/o quimioterapia para el tumor primario y pueden no tolerar fácilmente la radiación y/o quimioterapia adicional para tratar la metástasis cutánea. Por lo tanto, la presente invención proporciona un tratamiento alternativo para las metástasis cutáneas que es sencillo, no invasivo, bien tolerado y eficaz.

La metástasis cutánea puede surgir de cualquier tipo de cáncer primario tal como, por ejemplo, cáncer de mama, de pulmón, melanoma, de cabeza y cuello, de ovario, de la cavidad bucal, renal, de colon o primario gástrico. En algunas realizaciones, el cáncer primario puede ser un tumor sólido tal como, por ejemplo, cáncer de mama o cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer primario es un cáncer de mama positivo a Her2/neu. En otras realizaciones, el cáncer primario es un cáncer de mama negativo a Her2/neu.

La metástasis cutánea puede ser una metástasis intradérmica, es decir, un tumor secundario situado entre las capas de la piel. Además, el proceso metastásico puede involucrar al sistema linfático, y así puede ser caracterizado como una metástasis linfática.

Algunos MRI son pequeñas moléculas orgánicas (p. ej., de peso molecular inferior a aproximadamente 1.000 Daltons, preferiblemente inferior a aproximadamente 500 Daltons, en contraposición a las grandes moléculas biológicas tales como proteínas, péptidos y similares), tales como los descritos en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n° 4.689.338; n° 4.929.624; n° 5.266.575; n° 5.268.376; n° 5.346.905; n° 5.352.784; n° 5.389.640; n° 5.446.153; n° 5.482.936; n° 5.756.747; n° 6.110.929; n° 6.194.425; n° 6.331.539; n° 6.376.669; n° 6.451.810; n° 6.525.064; n° 6.541.485; n° 6.545.016; n° 6.545.017; n° 6.573.273; n° 6.656.938; n° 6.660.735; n° 6.660.747; n° 6.664.260; n° 6.664.264; n° 6.664.265; n° 6.667.312; n° 6.670.372; n° 6.677.347; n° 6.677.348; n° 6.677.349; n° 6.683.088; n° 6.756.382; n° 6.797.718 y n° 6.818.650; publicaciones de patente de EE.UU. n° 2004/0091491; n° 2004/0147543 y n° 2004/0176367; y las publicaciones internacionales n° WO 2005/18551, n° WO 2005/18556, n° WO 2005/20999, n° WO 2005/032484, n° WO 2005/048933, n° WO 2005/048945, n° WO 2005/051317, n° WO 2005/051324, n° WO 2005/066169, n° WO 2005/066170, n° WO 2005/066172, n° WO 2005/076783 y n° WO 2005/079195 .

Más ejemplos de los MRI de pequeña molécula comprenden algunos derivados de purina (tales como los descritos en las patentes de EE.UU. n° 6.376.501 y n° 6.028.076), algunos derivados de la amida imidazoquinolina (tales como los descritos en la patente de EE.UU. n° 6.069.149), algunos derivados de imidazopiridina (tales como los descritos en la patente de EE.UU. n° 6.518.265), algunos derivados de bencimidazol (tales como los descritos en Patente de EE.UU. n° 6.387.938), algunos derivados de una 4-aminopirimidina fusionada a un anillo heterocíclico de cinco eslabones que contiene nitrógeno (tales como derivados de adenina descritos en las patentes de EE.UU. n° 6.376.501; n° 6.028.076 y n° 6.329.381; y en el documento WO 02/08905), algunos derivados de 3-β-D-ribofuranosiltiazolo[4,5-d]pirimidina (tales como los descritos en la publicación n° 2003/0199461), y algunos compuestos inmunopotenciadores de molécula pequeña tales como los descritos, por ejemplo, en el documento US2005/0136065 .

Otros MRI comprenden grandes moléculas biológicas tales como secuencias de oligonucleótidos. Algunas secuencias de oligonucleótidos de MRI contienen dinucleótidos de citosina-guanina (CpG) y se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos n° 6.194.388; n° 6.207.646; n° 6.239.116; n° 6.339.068; y n° 6.406.705 . Algunos oligonucleótidos que contienen CpG pueden incluir motivos estructurales inmunomoduladores sintéticos tales como los descritos, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos n° 6.426.334 y n° 6.476.000. Otras secuencias de nucleótidos MRI carecen de secuencias CpG y se describen, por ejemplo, en la publicación de patente internacional n° WO 00/75304 . Todavía otras secuencias de nucleótidos MRI comprenden ARN monocatenario rico en guanosina y uridina (ARNmc), tales como los descritos, por ejemplo, en Heil *et al.*, *Science*, vol. 303, págs. 1526-1529, 5 de marzo 2004 .

Otros MRI comprenden moléculas biológicas tales como fosfatos de aminoalquil glucosaminida (FAG) y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n° 6.113.918; n° 6.303.347; n° 6.525.028 y n° 6.649.172 .

A menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto puede incluir el compuesto en cualquier forma farmacéuticamente aceptable, incluido cualquier isómero (p. ej., diastereómero o enantiómero), sal, solvato, polimorfo y similares. En particular, si un compuesto es ópticamente activo, la referencia al compuesto puede incluir cada uno de los enantiómeros del compuesto, así como mezclas racémicas de los enantiómeros.

En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, el compuesto MRI puede ser un agonista de al menos un receptor tipo Toll (TLR), tales como, por ejemplo, TLR7 o TLR8. El MRI también puede en algunos casos ser un agonista de TLR9. En algunas realizaciones, el compuesto MRI puede ser un agonista de TLR7 y/o un agonista de TLR8. En algunas realizaciones específicas, el compuesto MRI puede ser un agonista de TLR7/8.

Como se usa en la presente memoria, "agonista" se refiere a un compuesto que puede combinarse con un receptor (p. ej., un TLR) para inducir una actividad celular. Un agonista puede ser un ligando que se une directamente al receptor. Alternativamente, un agonista puede combinarse con un receptor indirectamente mediante, por ejemplo, (a) formación de un complejo con otra molécula que se une directamente al receptor, o (b) de lo contrario produce la modificación de otro compuesto para que el otro compuesto se una directamente al receptor. Por lo tanto, un agonista puede referirse como un agonista de un TLR concreto (p. ej., un agonista selectivo de TLR7) o una combinación específica de TLR (p. ej., un agonista de TLR 7/8 - un agonista tanto de TLR7 como de TLR8).

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "agonista selectivo de TLR7" se refiere a cualquier compuesto que actúa como un agonista de TLR7, pero no actúa como un agonista de TLR8. Un "agonista selectivo de TLR8" se refiere a un compuesto que actúa como agonista de TLR8, pero no actúa como agonista de TLR7.

Un agonista selectivo de TLR7 o un agonista selectivo de TLR8 pueden actuar como un agonista para el TLR indicado y uno o más de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR9 o TLR10. Por consiguiente, mientras que "agonista selectivo de TLR7" puede referirse a un compuesto que actúa como un agonista para TLR7 y para ningún otro TLR, puede referirse alternativamente a un compuesto que actúa como un agonista de TLR7 y, por ejemplo, TLR6. Del mismo modo, "agonista selectivo de TLR8" puede referirse a un compuesto que actúa como un agonista para TLR8 y para ningún otro TLR, pero puede referirse alternativamente a un compuesto que actúa como un agonista de TLR8 y, por ejemplo, TLR6.

El agonismo TLR para un compuesto concreto puede evaluarse de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, los ensayos y estirpes celulares recombinantes adecuados para la detección de agonismos de TLR de los compuestos de ensayo se describen, por ejemplo, en la publicación de patente de EE.UU. US n° 2004/0014779,

US nº 2004/0132079, US nº 2004/0162309, US nº 2004/0171086, US nº 2004/0191833 y US nº 2004/0197865 .

Independientemente del ensayo concreto empleado, un compuesto puede ser identificado como un agonista de un TLR concreto, si al realizar el ensayo con un compuesto da como resultado al menos un aumento del umbral de alguna actividad biológica en la que interviene como mediador el TLR concreto. Por el contrario, un compuesto
 5 puede identificarse como que no actúa como agonista de un TLR especificado si, cuando se utiliza para llevar a cabo un ensayo diseñado para detectar la actividad biológica en la que interviene como mediador el TLR especificado, el compuesto no puede provocar un aumento del umbral de la actividad biológica. A menos que se indique lo contrario, un aumento en la actividad biológica se refiere a un aumento en la misma actividad biológica sobre la observada en una referencia apropiada. Un ensayo puede o no llevarse a cabo junto con la referencia
 10 apropiada. Con experiencia, un experto en la materia puede desarrollar familiaridad suficiente con un ensayo concreto (p. ej., el intervalo de valores observados en una referencia apropiada en condiciones de ensayo específicos) de manera que la realización de un control no siempre puede ser necesaria para determinar el agonismo del TLR de un compuesto en un ensayo concreto.

El aumento del umbral preciso de actividad biológica en la que interviene como mediador TLR para determinar si un
 15 compuesto concreto es o no es un agonista de un TLR concreto en un ensayo dado puede variar según factores conocidos en la técnica incluidos, pero no limitados a la actividad biológica observada como el punto final del ensayo, el método utilizado para medir o detectar el punto final del ensayo, la relación señal a ruido del ensayo, la precisión del ensayo, y si el mismo ensayo se está utilizando para determinar el agonismo de un compuesto para dos o más TLR. Por consiguiente no es práctico indicar generalmente el aumento del umbral de la actividad
 20 biológica en la que interviene como mediador TLR necesaria para identificar un compuesto como agonista o no agonista de un TLR concreto, para todos los ensayos posibles. Los expertos en la técnica, sin embargo, puede determinar fácilmente el umbral apropiado con la debida consideración de dichos factores.

Los ensayos que emplean células HEK293 transfectadas con un gen estructural expresable de TLR puede utilizar un umbral de, por ejemplo, al menos un aumento del triple en una actividad biológica en la que interviene como
 25 mediador TLR (p. ej., la activación de NFκB) cuando el compuesto se proporciona a una concentración de, por ejemplo, desde aproximadamente 1 μM a aproximadamente 10 μM para identificar un compuesto como agonista del TLR transfectado en la célula. Sin embargo, diferentes umbrales y/o diferentes intervalos de concentración pueden ser adecuados en determinadas circunstancias. Además, pueden ser apropiados diferentes umbrales para diferentes ensayos.

30 En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, el compuesto MRI puede ser un modificador de la respuesta inmunitaria de molécula pequeña (p. ej., peso molecular de menos de aproximadamente 1.000 Daltons).

En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, el compuesto MRI puede incluir una 2-amino-piridina fusionada a un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de cinco eslabones, o a una 4-aminopirimidina fusionada a un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de cinco eslabones.

35 [0032]

Los compuestos MRI adecuados para la utilización descrita en este documento comprenden compuestos que tienen una 2-aminopiridina fusionada a un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de cinco eslabones. Dichos compuestos comprenden, por ejemplo, imidazoquinolin-aminas incluidas pero no limitadas a imidazoquinolina-aminas sustituidas tales como, por ejemplo, imidazoquinolin-aminas sustituidas con amida, imidazoquinolin-aminas
 40 sustituidas con sulfonamida, imidazoquinolin-aminas sustituidas con urea, imidazoquinolin-aminas sustituidas con éter arílico, imidazoquinolin-aminas sustituidas con éter heterocíclico, imidazoquinolin-aminas sustituidas con éter amídico, imidazoquinolin-aminas sustituidas con éter de sulfonamida, éteres de imidazoquinolina sustituidos con urea, imidazoquinolin-aminas sustituidas con tioéter, imidazoquinolin-aminas sustituidas con hidroxilamina, imidazoquinolin-aminas sustituidas con oxima, imidazoquinolin-aminas sustituidas con 6, 7, 8 o 9-arilo, heteroarilo,
 45 ariloxi o arilalquilenoxi, y imidazoquinolin-diaminas; tetrahidroimidazoquinolin-aminas incluidas, pero no limitadas a tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con amida, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con sulfonamida, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con urea, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con éter arílico, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con éter heterocíclico, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con éter amídico, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con éter de sulfonamido, éteres de
 50 tetrahidroimidazoquinolina sustituidos con urea, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con tioéter, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con hidroxilamina, tetrahidroimidazoquinolin-aminas sustituidas con oxima y tetrahidroimidazoquinolin-diaminas; imidazopiridin-aminas incluidas, pero no limitadas a imidazopiridin-aminas sustituidas con amida, imidazopiridin-aminas sustituidas con sulfonamida, imidazopiridin-aminas sustituidas con urea, imidazopiridin-aminas sustituidas con éter arílico, imidazopiridin-aminas sustituidas con éter heterocíclico,
 55 imidazopiridin-aminas sustituidas con éter amídico, imidazopiridin-aminas sustituidas con éter de sulfonamido, éteres de imidazopiridina sustituidos con urea e imidazopiridin-aminas sustituidas con tioéter; imidazoquinolin-aminas unidas en 1,2 ; cicloalquilimidazopiridin-aminas condensadas en 6,7; imidazonaftiridin-aminas; tetrahidroimidazonaftiridin-aminas; oxazoloquinolin-aminas; tiazoloquinolin-aminas; oxazolopiridin-aminas; tiazolopiridin-aminas; oxazonaftiridin-aminas; tiazolonaftiridin-aminas; pirazolopiridin-aminas; pirazoloquinolin-aminas;
 60 tetrahidropirazoloquinolin-aminas; pirazonaftiridin-aminas; tetrahidropirazononftiridin-aminas; y dímeros de 1H-imidazo fusionados a piridin-aminas, quinolin-aminas, tetrahidroquinolin-aminas, naftiridin-aminas o tetrahidronaftiridin-aminas.

En algunas realizaciones, el compuesto MRI puede ser una imidazonaftiridin-amina, una tetrahidroimidazonaftiridin-amina, una oxazoloquinolin-amina, una tiazoloquinolin-amina, una oxazolopiridin-amina, una tiazolopiridin-amina, una oxazolonaftiridin-amina, una tiazolonaftiridin-amina, una pirazolopiridin-amina, una pirazoloquinolin-amina, una tetrahidropirazoloquinolin-amina, una pirazolonaftiridin-amina o una tetrahidropirazolonaftiridin-amina.

- 5 En una realización, el compuesto MRI puede ser una imidazoquinolin-amina tal como, por ejemplo, 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina o 4-amino- α,α -dimetil-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-etanol.

La invención reivindicada se refiere a la utilización del compuesto MRI 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.

- 10 Los compuestos MRI adecuados también pueden incluir los derivados de purina, derivados de imidazoquinolin-amida, derivados de bencimidazol, derivados de adenina, fosfatos de aminoalquil-glucosaminida, y secuencias de oligonucleótidos descritas anteriormente.

El compuesto MRI se puede proporcionar en cualquier formulación adecuada para la administración a un paciente. Se describen tipos adecuados de formulaciones, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 5.238.944; la patente de EE.UU. n° 5.939.090; la patente de EE.UU. n° 6.245.776; la patente europea EP n° 0 394 026; la publicación de patente internacional n° WO 03/045391; la publicación de patente internacional n° WO 05/089317; y la publicación de patente de EE.UU. n° 2003/0199538.

- 20 El compuesto se puede proporcionar en cualquier forma adecuada incluida, pero no limitada a una solución, una suspensión, una emulsión, o cualquier forma de mezcla. El compuesto puede ser administrado en la formulación con cualquier excipiente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la formulación puede ser administrada en una forma farmacéutica tópica convencional, tal como, por ejemplo, una crema, una pomada, una formulación de aerosol, un atomizador sin aerosol, un gel, una loción y similares. La formulación puede incluir además uno o más aditivos incluidos, pero no limitados a adyuvantes, potenciadores de la penetración de la piel, colorantes, fragancias, humectantes, espesantes y similares. En algunas realizaciones, la formulación puede ser administrada por vía tópica.

- 25 La composición de una formulación adecuada para practicar la utilización descrita en la presente memoria variará según factores conocidos en la técnica, incluidos pero no limitados a la naturaleza física y química del compuesto MRI, a la naturaleza del vehículo, al régimen de administración deseado, al estado del sistema inmunitario del paciente (p. ej., suprimido, inmunodeprimido, estimulado), a la naturaleza del tumor primario, a la naturaleza del tumor metastásico, al procedimiento de administración del compuesto MRI, y la especie a la que se está administrando la formulación. En consecuencia, no es práctico exponer generalmente la composición de una formulación eficaz para el tratamiento de metástasis cutáneas para todas las aplicaciones posibles. Los expertos en la técnica, sin embargo, pueden determinar fácilmente una formulación apropiada con la debida consideración de dichos factores.

- 35 En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria comprenden la administración de MRI a un sujeto en una formulación de, por ejemplo, desde aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 20% (a menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes proporcionados en este documento son en peso/peso con respecto a la formulación total) para el sujeto, aunque en algunas realizaciones el compuesto MRI puede administrarse usando una formulación que proporciona el compuesto MRI en una concentración fuera de este intervalo. En algunas realizaciones, el método comprende administrar a un sujeto una formulación que comprende desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% de compuesto MRI, por ejemplo, una formulación que comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 5% de compuesto MRI.

En una realización, la formulación puede ser una crema tal como la descrita, por ejemplo, en la patente de EE.UU. número 5.238.944 que comprende aproximadamente 5% de 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.

- 45 En otra realización, la formulación puede ser un gel tal como el descrito, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 5.939.090 que contiene de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% de 4-amino- α,α -dimetil-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-etanol. Una realización concreta comprende una formulación de gel tal como la descrita, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 5.939.090, que contiene aproximadamente 0,02% de 4-amino- α,α -dimetil-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-etanol. Otra realización concreta comprende una formulación de gel tal como la descrita, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 5.939.090, que contiene aproximadamente 0,06% de 4-amino- α,α -dimetil-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-etanol.

En otra realización, la formulación puede ser una crema tal como la descrita, por ejemplo, en la publicación de patente internacional n° WO 05/089317, que contiene desde aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,3% de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]naftiridin-4-amina.

- 55 En otra realización, la formulación puede ser una crema tal como la descrita, por ejemplo, en la publicación de patente internacional n° WO 05/089317, que contiene desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% de *N*-[4-(4-amino-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metansulfonamida.

En otra realización aún, la formulación puede ser una crema tal como la descrita, por ejemplo, en la publicación de patente internacional n° WO 05/089317, que contiene desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% de *N*-[2-(4-amino-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metansulfonamida.

Una cantidad de un compuesto MRI eficaz para tratar una metástasis cutánea es una cantidad suficiente para retardar el crecimiento o la propagación del tumor metastásico. En algunos casos, una cantidad de un compuesto MRI eficaz para el tratamiento de una metástasis cutánea es una cantidad eficaz para reducir el tamaño del tumor metastásico incluso, en algunos casos, hasta el punto de eliminar completamente el tumor metastásico. La cantidad exacta de compuesto MRI necesario para el tratamiento de una metástasis cutánea variará según factores conocidos en la técnica, incluidos pero no limitados a la naturaleza física y química del compuesto MRI, la naturaleza del vehículo, el régimen de administración deseado, el estado del sistema inmunitario del sujeto (p. ej., suprimido, inmunodeprimido, estimulado), la naturaleza del tumor primario, la naturaleza del tumor metastásico, el método de administración del compuesto MRI y la especie a la que se está administrando la formulación. En consecuencia, no es práctico indicar generalmente la cantidad que constituye una cantidad de compuesto MRI eficaz para el tratamiento de metástasis cutáneas para todas las aplicaciones posibles. Los expertos en la técnica, sin embargo, puede determinar fácilmente la cantidad apropiada con la debida consideración de dichos factores.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria comprenden la administración de compuesto MRI suficiente para proporcionar una dosis de, por ejemplo, desde aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg para el sujeto, aunque en algunas realizaciones, los métodos pueden llevarse a cabo mediante la administración de compuesto MRI en una dosis fuera de este intervalo. En algunas de estas realizaciones, el método comprende la administración de compuesto MRI suficiente para proporcionar una dosis de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 5 mg/kg al sujeto, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 100 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg.

El régimen de dosificación puede depender al menos en parte de muchos factores conocidos en la técnica, incluidos pero no limitados a la naturaleza física y química del compuesto MRI, la naturaleza del vehículo, la cantidad de MRI que se administra, el estado del sistema inmunitario del paciente (p. ej., suprimido, inmunodeprimido, estimulado), la naturaleza del tumor primario, la naturaleza del tumor metastásico, el método de administración del compuesto MRI y la especie a la que se está administrando la formulación. En consecuencia no es práctico indicar generalmente el régimen de dosificación eficaz para el tratamiento de una metástasis cutánea para todas las aplicaciones posibles. Los expertos en la técnica, sin embargo, pueden determinar fácilmente un régimen de dosificación apropiado con la debida consideración de dichos factores.

En algunas realizaciones de la invención, el régimen de dosificación puede incluir la administración del compuesto MRI, por ejemplo, desde una sola dosis a aproximadamente varias dosis por semana. En algunas realizaciones, el compuesto MRI se puede administrar desde aproximadamente una vez a la semana a aproximadamente una vez al día. En una realización concreta, el compuesto MRI se administra cinco veces a la semana.

En algunas realizaciones, el régimen de dosificación puede incluir la administración del compuesto MRI, por ejemplo, desde una sola dosis hasta un período de muchos meses. En algunos casos, el compuesto MRI se puede administrar durante un período necesario para resolver o eliminar el tumor metastásico. Por lo tanto, el tratamiento puede terminarse tras la eliminación del tumor metastásico tal como se determina por cualquier procedimiento adecuado tal como, por ejemplo, el examen macroscópico, biopsia u otro método histológico. En realizaciones alternativas, el compuesto MRI se puede administrar durante un período predeterminado desde alrededor de dos semanas a aproximadamente dos años. En algunas de estas realizaciones, el compuesto MRI se puede administrar desde aproximadamente dos meses a aproximadamente doce meses, por ejemplo, durante unos seis meses.

Los métodos descritos en la presente memoria pueden realizarse en cualquier sujeto adecuado. Los sujetos adecuados comprenden, pero no se limitan a animales tales como, pero no limitados a seres humanos, primates no humanos, roedores, perros, gatos, caballos, cerdos, ovejas, cabras o vacas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se han seleccionado simplemente para ilustrar además las características, ventajas y otros detalles de la invención. Debe entenderse expresamente, sin embargo, que mientras que los ejemplos sirven para este propósito, los materiales y las cantidades concretas usadas así como otras condiciones y detalles no deben considerarse un asunto que limitaría indebidamente el alcance de esta invención.

El compuesto MRI utilizado en los ejemplos es 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, formulado como una crema al 5% disponible bajo la denominación comercial ALDARA (3M Co., St. Paul, MN).

50 Ejemplo 1

Una mujer de 65 años de edad con cáncer de mama (UICC etapa pT1c, pN1b1, M0, G2, positiva a estrógenos, positiva a progesterona) desarrolló una recidiva axilar y metástasis osteolíticas (L2-4) a pesar de la disección axilar y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante. El tumor recurrente y la metástasis se trataron con radiación. Nueve meses después, el cáncer de mama se repitió a nivel local (rpT1c, M1, G2, negativo a estrógenos, negativo a progesterona, positivo a Her2/neu) y se trató con trastuzumab y radiación percutánea. Se produjo un eritema inflamatorio en la parte posterior superior (Fig. 1A). En la histología, estaban presentes las células tumorales lobulares invasivas (positivas a queratina, positivas a Her2/neu, positivas a ICAM-1) (Figs 1B-1E).

1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina se administra por vía tópica cinco veces a la semana durante seis meses. Después del período de tratamiento, no se detectaron lesiones de la piel en el examen macroscópico o

en el examen histológico (Figs. 1F-1H). El paciente ha permanecido libre de metástasis cutánea durante más de diez meses.

Ejemplo 2

5 Una mujer de 41 años de edad con carcinoma canalicular invasivo (UICC etapa T2, pN1, B2, cM0) que era negativa a estrógenos, negativa a progesterona y negativa a Her2/neu fue tratada por mastectomía y quimioterapia adyuvante. Las recidivas infraclavicular y supraclavicular se trataron con radiación y telecobalto, quimioterapia intraarterial e intravenosa. Se produjo una lesión cutánea difusa en la escápula que, tras el examen histológico, contenía un patrón de crecimiento canalicular infiltrante (Fig. 1I).

10 Se administró por vía tópica 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina cinco veces por semana durante seis meses. Tras el período de tratamiento, una biopsia de piel de la zona afectada estaba libre de células de carcinoma (Fig. 1J).

15 Diversas modificaciones y alteraciones a esta invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de esta invención. Realizaciones ilustrativas y ejemplos se proporcionan a modo de ejemplos solamente y no están destinados a limitar el alcance de la presente invención. El alcance de la invención está limitado únicamente por las reivindicaciones expuestas a continuación.

REIVINDICACIONES

1. La utilización del compuesto MRI 1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5- *c*]quinolin-4-amina en la preparación de un medicamento eficaz para el tratamiento de metástasis cutáneas, en el que la metástasis cutánea proviene de una tumor de cáncer de mama.
- 5 2. La utilización de la reivindicación 1 en donde el compuesto MRI se administra por vía tópica.
3. La utilización de la reivindicación 1 en donde el compuesto MRI se administra al menos una vez a la semana.
4. La utilización de la reivindicación 1 en donde el compuesto MRI se administra al menos cinco veces a la semana.
5. La utilización de la reivindicación 1 en donde el compuesto MRI se administra durante al menos cuatro semanas.
6. La utilización de la reivindicación 1 en donde el compuesto MRI se administra durante al menos seis meses.
- 10 7. La utilización de la reivindicación 1 en donde la metástasis cutánea proviene de un tumor sólido.
8. La utilización de la reivindicación 1 en donde el tumor de cáncer de mama es positivo a Her2/neu.
9. La utilización de la reivindicación 1 en donde el tumor de cáncer de mama es negativo a Her2/neu.



Fig. 1A



Fig. 1B



Fig. 1C



Fig. 1D

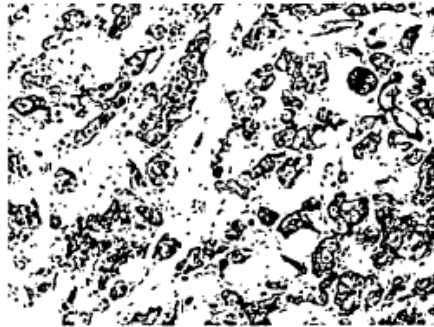


Fig. 1E

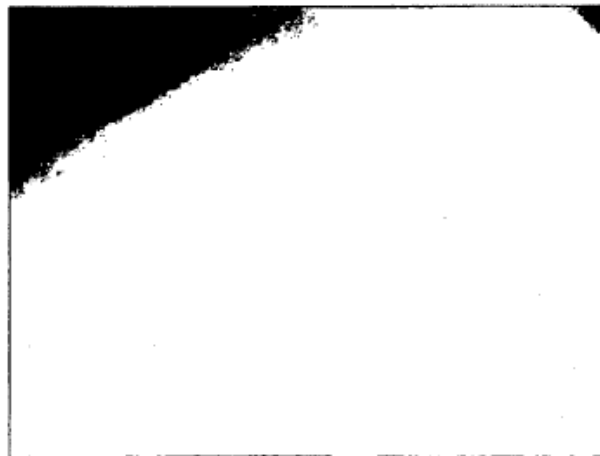


Fig. 1F

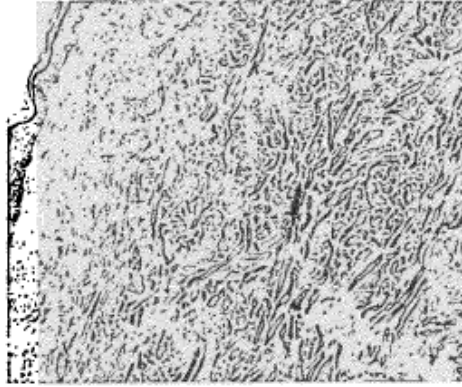


Fig. 1G

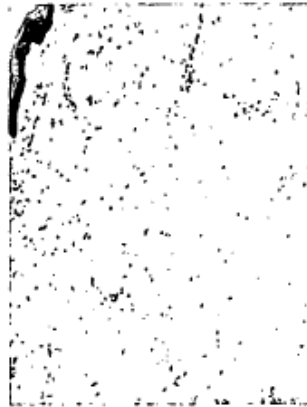


Fig. 1H

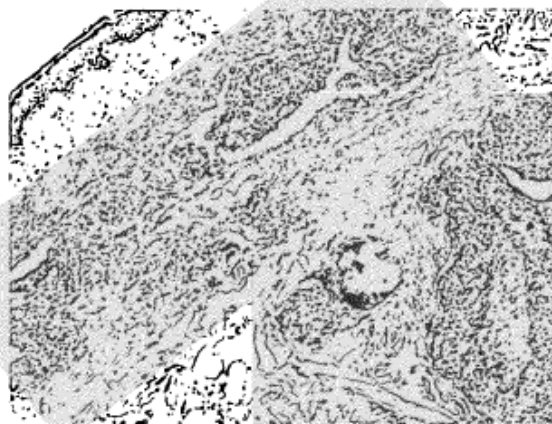


Fig. 1I



Fig. 1J