

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 194**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2015 PCT/EP2015/071391**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16042112**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2015 E 15763622 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 3041472**

54 Título: **Quinolincarboxamidas para usar en el tratamiento del mieloma múltiple**

30 Prioridad:

23.09.2014 EP 14185892

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

29.08.2017

73 Titular/es:

ACTIVE BIOTECH AB (100.0%)

Box 724

220 07 Lund, SE

72 Inventor/es:

LIBERG, DAVID;

OLSSON, ANDERS;

GABRILOVICH, DMITRY y

NEFEDOVA, YULIYA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 631 194 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

Quinolincarboxamidas para usar en el tratamiento del mieloma múltiple

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a ciertas quinolincarboxamidas para usar en el tratamiento del mieloma múltiple. Más particularmente, la invención se refiere al compuesto 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (tasquinimod), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del mieloma múltiple.

Antecedentes de la Invención

- 10 Varias quinolincarboxamidas terapéuticamente activas y un método para su preparación se describieron en las solicitudes internacionales No. PCT/SE99/00676, publicada como WO 99/55678 y No. PCT/SE99/01270, publicada como WO 00/03991, tales solicitudes describen la utilidad de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades que son consecuencia de la autoinmunidad, tales como esclerosis múltiple, diabetes mellitus dependiente de la insulina, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis y, además, las enfermedades en donde la inflamación patológica desempeña un papel importante, tales como asma, aterosclerosis, accidente cerebrovascular y enfermedad de Alzheimer.

Los procesos para preparar quinolincarboxamidas terapéuticamente activas también se han descrito en la solicitud internacional No. PCT/SE2003/000780, publicada como WO 03/106424 y en la solicitud internacional No. PCT/EP2011/061490, publicada como WO 2012/004338. Una forma deuterada de una quinolincarboxamida se describe en la solicitud internacional No. PCT/EP2012/061798, publicada como WO 2012/175541.

- 20 Las composiciones farmacéuticas que contienen una sal de una quinolincarboxamida que tiene una estabilidad mejorada durante el almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente, los métodos para la fabricación de tales composiciones, las sales cristalinas de las quinolincarboxamidas y los métodos para preparar las sales cristalinas de las quinolincarboxamidas se describen en la solicitud internacional No. PCT/EP2005/050485, publicada como WO 2005/074899.

- 25 El uso de varias quinolincarboxamidas para el tratamiento del cáncer, más particularmente de cánceres sólidos, tales como el cáncer de próstata y cáncer de mama, se describe en la solicitud internacional No. PCT/SE00/02055, publicada como WO 01/30758. Se ha encontrado que estos compuestos se unen a, e inhiben, las interacciones de una proteína inmunomoduladora (S100A9), tal proteína promueve el desarrollo del tumor, tiene influencia sobre las células supresoras y pro-angiogénicas en el microambiente del tumor y participa en el establecimiento de nichos pre-metastáticos.

El tasquinimod se ha sometido a pruebas para el tratamiento oral del cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en inglés) que produce metástasis en el hueso pero se ha encontrado recientemente que carece de un efecto suficiente sobre la supervivencia global en este tipo de cáncer.

- 35 El término general "cáncer" abarca un gran número de enfermedades cancerosas, las cuales se pueden clasificar de dos maneras: por el tipo de tejido en el que se origina el cáncer (tipo histológico) y por el sitio principal, o la ubicación en el cuerpo donde el cáncer se desarrolló en primer lugar. El estándar internacional para la clasificación y la nomenclatura de las histologías es la International Classification of Diseases for Oncology, tercera edición (ICD-O-3). Desde un punto de vista histológico los cánceres se pueden agrupar en seis categorías principales, es decir, carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma y los llamados tipos mixtos.

- 40 El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de las células del plasma en la médula ósea. Normalmente, las células del plasma producen anticuerpos y desempeñan un papel clave en la función inmunológica. En el MM, las colecciones de células del plasma anormales se acumulan en la médula ósea e interfieren con la producción de las células sanguíneas normales. Los síntomas del MM son el dolor y las fracturas del esqueleto (hueso), anemia, infecciones y otras complicaciones, tales como la polineuropatía y la insuficiencia renal. El MM es la segunda enfermedad cancerosa hematológica más común y todavía sus causas exactas siguen siendo desconocidas.

El MM se trata normalmente utilizando quimioterapia, que puede ser seguida opcionalmente por el trasplante de células madre autólogas (SCT, por sus siglas en inglés).

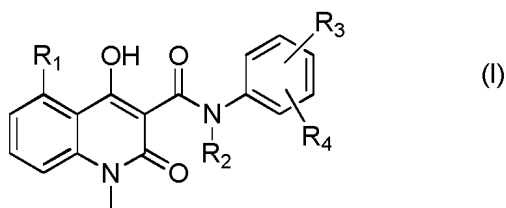
- 50 En el SCT, las células madre se extraen del paciente y se congelan y se almacenan. Usualmente el paciente primero se somete a una dosis elevada de quimioterapia, que destruye tanto las células sanas en la médula ósea como las células del plasma que provocan la enfermedad, después de lo cual las células madre extraídas se devuelven al paciente, para producir células sanguíneas sanas, nuevas en la médula ósea. Un paciente que se ha sometido a un SCT usualmente debe tomar terapia de mantenimiento durante hasta 2 años, por ejemplo con talidomida o lenalidomida. El SCT no cura el MM, solamente consigue prolongar la supervivencia. Además, el SCT puede provocar serias complicaciones, especialmente la vulnerabilidad a las infecciones.

El MM también se puede tratar solamente con quimioterapia, en particular en pacientes con un mayor riesgo de complicaciones de SCT. En este caso, el fármaco de la quimioterapia se utiliza frecuentemente en combinación con otros fármacos para reducir los efectos secundarios de la quimioterapia, tales como los corticosteroides. Finalmente, el MM también se puede tratar con terapia de radiación.

- 5 En la actualidad, el MM no se considera curable. En 2010, menos del 45 % de los pacientes de EE.UU. con MM diagnosticado sobrevivieron más de 5 años después del diagnóstico, de acuerdo con los datos del National Cancer Institute en el National Institute of Health. Es obvio que todavía existe una necesidad urgente de nuevas opciones de tratamiento para el MM.

Breve Descripción de la Invención

- 10 Un aspecto es un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

- 15 R_1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R_2 es alquilo C1-C4;

R_3 se selecciona entre metilo, metoxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi; y

R_4 se selecciona entre hidrógeno, flúor y cloro, con la condición de que R_4 se seleccione entre flúor y cloro solamente cuando R_3 se selecciona entre flúor y cloro;

- 20 para usar en el tratamiento del mieloma múltiple.

En algunas realizaciones, el tratamiento se lleva a cabo por medio de la administración a un sujeto mamífero, tal como un ser humano, de una cantidad desde 0,001 mg hasta 0,2 mg del compuesto de fórmula (I)/kg de peso corporal por día, o de una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 Preferentemente, la administración es oral, pero también puede ser por ejemplo rectal, o parenteral, por ejemplo por inyección, tal como inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa.

En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además la terapia de radiación. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además el trasplante de células madre autólogas.

- 30 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es la 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (tasquinimod) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve Descripción de las Figuras

- 35 La figura 1 es una gráfica que muestra el porcentaje de supervivencia en función del tiempo, en un modelo de ratón con mieloma múltiple. Los ratones FVB/NxC57BL/6 de la progenie F1 de 6-8 semanas de edad fueron inyectados iv con células tumorales de mieloma múltiple DP42. Al día siguiente, recibieron 30 mg/kg/día de tasquinimod en el agua para beber que se retiró el día 30.

La figura 2 es una gráfica que muestra el porcentaje de supervivencia en función del tiempo, en un modelo de ratón con mieloma múltiple. Los ratones FVB/NxC57BL/6 de la progenie F1 de 6-8 semanas de edad fueron inyectados iv con células tumorales de mieloma múltiple DP42. Los ratones comenzaron a recibir tasquinimod en el agua para beber el día 12 después de la inyección de DP42 cuando el tumor (CD138+) en la médula ósea fue de ~5-7 %.

- 40 La figura 3 muestra imágenes de IVIS de ratones FVB/NxC57BL/6 de la progenie F1 de 6-8 semanas de edad inyectados con células de DP42-luciferasa y (A) tratados con 30 mg/kg/día de tasquinimod en el agua para beber empezando el día después de la inyección o (B) que no reciben tasquinimod. Las imágenes de IVIS se tomaron el día 13 después de la inyección tumoral.

La figura 4 es una gráfica que muestra el tamaño del tumor (en mm^2) en función del tiempo, en ratones SCID-Beige inyectados con la línea celular H929 de MM humana subcutáneamente y que reciben tasquinimod (30 mg/kg/día) desde el día 10, o que reciben solamente el vehículo.

5 La figura 5 es una gráfica que muestra el porcentaje de supervivencia en función del tiempo, de ratones SCID-Beige inyectados con la línea celular H929 de MM humana subcutáneamente y que reciben tasquinimod (30 mg/kg/día) desde el día 10, o que reciben solamente el vehículo.

La figura 6 es una gráfica que muestra el tamaño del tumor (en mm^2) en función del tiempo, en ratones SCID-Beige inyectados con la línea celular 8226 de MM humana subcutáneamente y que reciben tasquinimod (30 mg/kg/día) desde el día 15, o que reciben solamente el vehículo.

10 La figura 7 es una gráfica que muestra el porcentaje de supervivencia en función del tiempo, de ratones SCID-Beige inyectados con la línea celular 8226 de MM humana subcutáneamente y que reciben tasquinimod (30 mg/kg/día) desde el día 15, o que reciben solamente el vehículo.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

15 Se debe señalar que hay varios términos sinónimos que designan la enfermedad “mieloma múltiple”, es decir, la enfermedad de Kahler, mieloma, mielomatosis, discrasia de las células del plasma y mieloma de las células del plasma. Para el propósito de la presente invención, todos estos términos se consideran que van a ser intercambiables con el término mieloma múltiple.

20 “Opcional” u “opcionalmente” significa que la circunstancia o evento descrito subsiguientemente puede suceder pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en donde el evento o circunstancia suceder y casos en los cuales no suceder.

“Farmacéuticamente aceptable” significa aquel que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no indeseable biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye aquel que es aceptable para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico en seres humanos.

25 Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales con (como contraión) un ión de metal alcalino, por ejemplo Li^+ , Na^+ o K^+ , o con un ión de metal alcalinotérreo, por ejemplo Mg^{2+} o Ca^{2+} , o con cualquier otro ión metálico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo Zn^{2+} o Al^{3+} ; o las sales farmacéuticamente aceptables formadas con bases orgánicas, tales como la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina o trometamina.

30 “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad (aquí: MM), es suficiente para efectuar tal tratamiento para el estado de enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo de, por ejemplo la edad y la salud relativa del sujeto tratado, el estado de progresión del MM, la ruta y forma de administración, el posible uso adicional de otros fármacos, por ejemplo en
35 una terapia combinada, etc.

Cuando se utilicen aquí los términos “tratamiento” o “tratar”, son un método para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no están limitados a, el alivio o la mejora de uno o más síntomas del MM (“la enfermedad”), la disminución de la extensión de la enfermedad, la estabilización (es decir, sin empeoramiento) del estado de la enfermedad, la
40 prevención de la dispersión de la enfermedad, el retardo o la ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o el tratamiento paliativo del estado de enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El término también puede significar la prolongación de la supervivencia cuando se compara con la supervivencia esperada sin el tratamiento.

45 Los síntomas comunes del MM son el dolor óseo debido a la enfermedad ósea lítica, debilidad y fatiga debido a la anemia, pérdida de peso, confusión, sed excesiva, estreñimiento debido a la hipercalcemia, problemas renales, infecciones debidas al mal funcionamiento de las inmunoglobulinas. La mayoría de los síntomas no comunes comprenden la acumulación de células del plasma en grumos purpúreos visibles debajo de la piel, así llamados plasmocitomas extramedulares.

50 El término “mamífero” se refiere a un ser humano o a cualquier animal mamífero, por ejemplo un primate, un animal de granja, una mascota, o un animal de laboratorio. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

El sujeto mamífero (por ejemplo, un ser humano) que puede ser tratado adecuadamente de acuerdo con la presente invención puede ser uno que padece MM, o uno que está en riesgo (aumentado) de desarrollar MM. Existen pacientes que padecen ciertas otras afecciones que tienen un mayor riesgo de desarrollar MM. Tales afecciones son la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y el plasmocitoma solitario. De hecho, estas afecciones

pueden ser aún formas tempranas de MM. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el término MM también incluye una afección seleccionada entre la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés) y el plasmocitoma solitario.

5 El término "alquilo C1-C4" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo.

El término metoxi se refiere al resto MeO- , o $\text{CH}_3\text{O-}$.

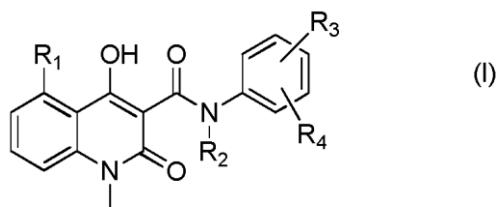
El término etoxi se refiere al resto EtO- , o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}$.

Los términos flúor, cloro y bromo también pueden estar representados por F, Cl y Br.

El término trifluorometilo se refiere al resto $\text{CF}_3\text{-}$.

10 El término trifluorometoxi se refiere al resto $\text{CF}_3\text{O-}$.

Como se señaló aquí anteriormente, el compuesto para usar de acuerdo con la invención es un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 como se definió aquí anteriormente.

En el compuesto de fórmula (I), R_1 se selecciona entre H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi. En algunas realizaciones, R_1 se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi. En algunas otras realizaciones, R_1 se selecciona entre etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi. Todavía en otras realizaciones, R_1 se selecciona entre etilo, metoxi, cloro y trifluorometilo. En algunas realizaciones particulares, R_1 es metoxi.

20 El resto R_2 es un radical alquilo C1-C4, tal radical puede ser lineal o ramificado. En algunas realizaciones, R_2 es un radical alquilo C1-C3. En algunas realizaciones, R_2 es metilo o etilo. En algunas realizaciones particulares, R_2 es metilo.

25 El resto R_3 se selecciona entre metilo, metoxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi. En algunas realizaciones, R_3 se selecciona de metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi. En algunas realizaciones particulares, R_3 es trifluorometilo.

R_4 se selecciona entre hidrógeno, flúor y cloro, con la condición de que R_4 se seleccione entre flúor y cloro solamente cuando R_3 se selecciona entre flúor y cloro. En algunas realizaciones, R_4 es hidrógeno o flúor. En algunas realizaciones particulares, R_4 es hidrógeno.

30 En algunas realizaciones particulares, en un compuesto de fórmula (I),

R_1 y R_4 son como se definieron anteriormente;

R_2 es metilo o etilo, en particular metilo; y

R_3 se selecciona entre metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

35 En algunas otras realizaciones particulares, en un compuesto de fórmula (I),

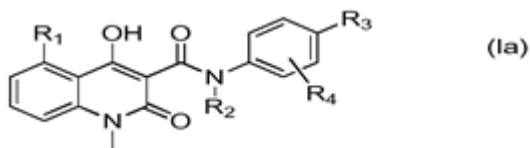
R_1 es como se definió anteriormente;

R_2 es metilo o etilo, en particular metilo;

R_3 se selecciona entre metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi; y

R_4 es H.

En algunas realizaciones, R_3 está en la posición para-, es decir el compuesto para usar como se definió aquí puede estar representado por la fórmula (Ia)



en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron aquí anteriormente.

5 Por ejemplo, en algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Ia),

R_1 y R_4 son como se definieron anteriormente;

R_2 es metilo o etilo, en particular metilo; y

R_3 se selecciona entre metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

En algunas otras realizaciones particulares, en un compuesto de fórmula (Ia),

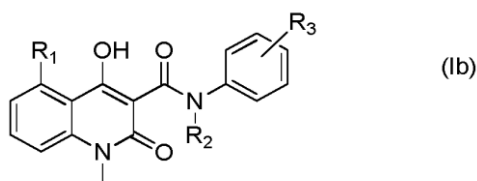
10 R_1 es como se definió anteriormente;

R_2 es metilo o etilo, en particular metilo;

R_3 se selecciona entre metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi; y

R_4 es H.

15 Como se señaló aquí anteriormente, en algunas realizaciones, R_4 es hidrógeno. En estas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede estar representado por la fórmula (Ib)



en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron aquí anteriormente.

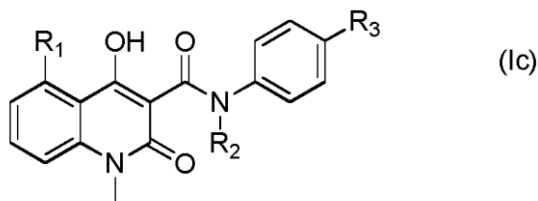
Por ejemplo, en algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (Ib),

R_1 es como se definió anteriormente;

20 R_2 es metilo o etilo, en particular metilo; y

R_3 se selecciona entre metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

En algunas realizaciones particulares de un compuesto de fórmula (I), R_3 está en la posición para- y R_4 es H y el compuesto para usar como se definió aquí puede estar representado entonces por la fórmula (Ic)



25 en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definieron aquí anteriormente.

En algunas realizaciones particulares de un compuesto de fórmula (Ic),

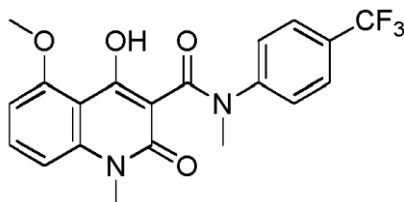
R_1 es como se definió anteriormente;

R_2 es metilo o etilo, en particular metilo; y

R_3 se selecciona entre metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

Para los propósitos de la presente invención, cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) también se debe entender como una referencia a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic), a menos que se especifique de otra manera o sea evidente del contexto.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es la 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (tasquinimod), de fórmula estructural:



Como se mencionó aquí anteriormente, los compuestos de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas deuteradas del mismo, las sales cristalinas del mismo y las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y sus sales, así como los métodos para preparar tales compuestos, sus sales, las formas deuteradas y las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y sus sales se han descrito en WO 99/55678, WO 00/03991, WO 03/106424, WO 2005/074899, WO 2012/004338 y WO 2012/175541 (vide supra).

En algunas realizaciones, cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) también abarca la forma deuterada del mismo. Como se mencionó aquí anteriormente, una forma deuterada de tasquinimod se describe en el documento WO 2012/175541. El experto en la técnica será capaz de preparar compuestos deuterados análogamente de fórmula (I) siguiendo la descripción provista en el documento WO. En algunas realizaciones, por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) tiene un enriquecimiento de deuterio en el resto R₂ de fórmula (I) de al menos 70 %, más preferentemente al menos 90 %. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R₂ es metilo que tiene un enriquecimiento de deuterio de al menos 70 %, más preferentemente al menos 90 %.

En algunas realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I) es tasquinimod que tiene un enriquecimiento de deuterio en el grupo amida-N metilo de al menos 70 %, más preferentemente al menos 90 %.

En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) no está deuterado, teniendo un contenido de deuterio que corresponde a la abundancia natural del deuterio.

La presente invención incluye el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulado en una composición farmacéutica, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un portador, para usar en el tratamiento del mieloma múltiple.

La composición farmacéutica puede ser adecuada para la administración enteral, tal como la administración rectal u oral, o para la administración parenteral, a un mamífero (especialmente un ser humano), y comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, opcionalmente en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un portador farmacéuticamente aceptable. La cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente activo es como se definió aquí anteriormente y depende, por ejemplo de la especie de mamífero, del peso corporal, de la edad, de la condición individual, de los datos farmacocinéticos individuales y del modo de administración.

Para la administración enteral, por ejemplo oral, el compuesto de fórmula (I) se puede formular en una amplia variedad de formas de dosificación. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, pastillas, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservadores, agentes de desintegración del comprimido, o un material de encapsulación. En los polvos, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el portador que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los portadores adecuados incluyen pero no están limitados a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de punto de fusión bajo, manteca de cacao y semejantes.

Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, disoluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están previstas para ser convertidas poco antes de su uso en preparaciones líquidas. Las emulsiones se pueden preparar como disoluciones, por ejemplo, en disoluciones de propilenglicol acuosas, o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga. Las disoluciones acuosas se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando los colorantes, saborizantes,

estabilizantes y agentes espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y semejantes.

Las composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

El compuesto de fórmula (I) también se puede administrar parenteralmente, por ejemplo por inyección o infusión, por ejemplo por inyección o infusión intravenosa, intraarterial, intraósea, intramuscular, intracerebral, intracerebroventricular, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intracraneal, intratumoral, intracutánea y subcutánea. Por consiguiente, para la administración parenteral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación estéril inyectable o infusible, por ejemplo, como una suspensión estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados (por ejemplo, Tween 80), y agentes de suspensión. La preparación estéril inyectable o infusible también puede ser una disolución o suspensión estéril inyectable o infusible en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser una disolución en 1,3-butanodiol. Otros ejemplos de vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, manitol, agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como un disolvente o un medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo no hidrogenado que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de sustancias inyectables, porque son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones aceitosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

Las disoluciones para uso parenteral también pueden contener agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes estabilizantes adecuados incluyen agentes antioxidantes, tales como el bisulfato de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, ya sea solos o combinados, ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Las disoluciones parenterales también pueden contener conservadores, tales como el cloruro de benzalconio, metil o propil-parabeno y clorobutanol.

Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de las formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M.B. Aulton, Churchill Livingstone, 2ª ed. 2002 (ISBN 0443055173, 9780443055171). Los excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo los portadores, y los métodos de preparación de las formas de dosificación farmacéuticas también se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en la técnica de la formulación de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 95 %, preferentemente desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 90 % de un compuesto de fórmula (I), junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En general, los compuestos de fórmula (I) se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que sirven a utilidades semejantes.

Mientras que por ejemplo la inyección o la administración rectal de un compuesto de fórmula (I) se puede contemplar si es necesaria, la administración oral generalmente se considera como la más conveniente.

El nivel de dosificación y la frecuencia generalmente serán determinados por el médico que proporciona el tratamiento, con respecto a factores tales como el sexo, la edad, el peso corporal y la salud relativa del sujeto tratado, el estado de progresión del MM, la ruta seleccionada y la forma de administración, el uso adicional de otros fármacos, por ejemplo en una terapia combinada.

Generalmente, se contempla una dosis diaria que varía desde un mínimo de 0,001 mg/kg de peso corporal, o 0,002 mg/kg de peso corporal o 0,005 mg/kg de peso corporal o 0,01 mg/kg de peso corporal, hasta un máximo de 0,2 mg/kg de peso corporal, o 0,1 mg/kg de peso corporal, o 0,05 mg/kg de peso corporal, o 0,02 mg/kg de peso corporal.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se administra en una cantidad de 0,05 a 0,15 mg/día, o de 0,08 a 0,1 mg/día, por ejemplo 0,1 mg/día.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se administra en una cantidad de 0,1 a 0,3 mg/día, o de 0,15 a 0,25

mg/día, por ejemplo 0,2 mg/día.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se administra en una cantidad de 0,1 a 1 mg/día, o de 0,2 a 0,8 mg/día, por ejemplo 0,5 mg/día.

5 En una realización, el compuesto de fórmula (I) se administra en una cantidad de 0,2 a 1,5 mg/día, o de 0,4 a 1,2 mg/día, por ejemplo 0,8 mg/día.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se administra en una cantidad de 0,5 a 2 mg/día, o de 0,8 a 1,2 mg/día, por ejemplo 1 mg/día.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se administra en una cantidad de 0,8 a 3 mg/día, o de 1 a 2,5 mg/día, por ejemplo 2 mg/día.

10 En una realización, el compuesto de fórmula (I) se administra en una cantidad de 1 a 6 mg/día, o de 2 a 4 mg/día, por ejemplo 3 mg/día.

En algunas realizaciones, la dosificación se puede ajustar gradualmente hasta alcanzar los resultados óptimos, la así llamada valoración de dosificación. Por ejemplo, la valoración de dosificación puede comprender el inicio con una dosificación diaria baja de por ejemplo 0,25 mg y mantener este nivel de dosis durante un período de 1 o 2 semanas. En el caso de que no se encuentren efectos secundarios significativos que puedan contraindicar el aumento de la dosis, el nivel se puede aumentar entonces, por ejemplo hasta 0,5 mg/día durante 1 o 2 semanas, después de tal periodo se puede contemplar otro aumento, para alcanzar una dosificación diaria de 1 mg, y así sucesivamente. En tal método, si ocurren cualesquiera efectos secundarios significativos después de un aumento gradual de la dosificación, la dosificación se puede reducir nuevamente hasta un nivel previo.

20 Los efectos secundarios que pueden ocurrir incluyen aquellos que se pueden encontrar generalmente en este tipo de tratamiento, por ejemplo los problemas gastrointestinales, cansancio y síndrome semejante a la gripe, que se considera que están relacionados con la dosificación.

25 El compuesto de fórmula (I) se administra preferentemente diariamente, por ejemplo 1-3 veces al día, o 1-2 veces al día, tal como una vez al día. En algunas realizaciones, el fármaco se administra con menos frecuencia, por ejemplo cada dos días, una vez por semana, etc.

También se debe señalar que si se administra una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), una dosificación equivalente podría ser una que conduzca a la dosificación indicada del compuesto en una forma no salina.

30 La información anterior y las realizaciones generalmente también se aplican a las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I), a menos que se indique específicamente de otra manera o sea evidente del contexto.

Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención adicionalmente mediante varios ejemplos no limitantes.

35 En los ejemplos 1-3, el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software GraphPad Prism®. La diferencia en la supervivencia de los ratones se evaluó por medio de la prueba de evaluación logarítmica (Mantel-Cox). La diferencia en el crecimiento del tumor se analizó por medio de ANOVA de 2 vías.

Relevancia estadística: *-p<0,05; **-p<0,005; y ***-p<0,001.

Ejemplo 1

40 Se establecieron tumores de mieloma múltiple DP42 en ratones singeneicos de 6-8 semanas de edad (progenie F1 de FVB/NxC57BL/6, véase J Immunol. 1 de abril del 2013, 190(7):3815-23). Un día después de la inyección de las células tumorales, los ratones se dividieron en 2 grupos y, o bien fueron tratados con tasquinimod proporcionado en el agua para beber a una dosis de 30 mg/kg/día (n=5), o bien recibieron agua para beber sin tasquinimod (n=6). El tasquinimod se retiró el día 30 (figura 1). Se verificó la supervivencia de los ratones. En otro experimento, el tratamiento con tasquinimod (n=8) comenzó el día 12 después de la inyección de células tumorales DP42. El grupo 45 de control (n=5) recibió agua para beber sin tasquinimod. Se verificó la supervivencia de los ratones (figura 2).

Se inyectaron iv células tumorales de mieloma múltiple DP42 que expresan luciferasa. El tratamiento con tasquinimod se comenzó al día siguiente y se obtuvo una imagen del crecimiento tumoral por IVIS el día 13 después de la inyección tumoral (figuras 3A y B).

Ejemplo 2

50 Se inocularon subcutáneamente ratones SCID-beige de 6-8 semanas de edad en el lado derecho con 5×10^6 de

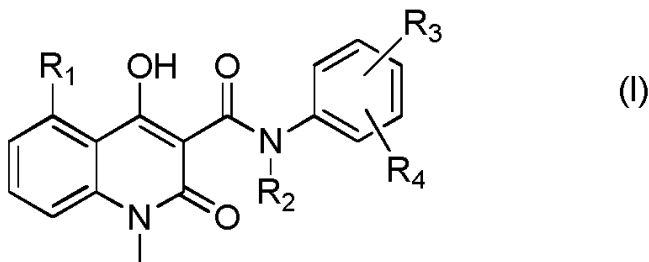
células NCI-H929 (véase Blood, 15 de febrero del 2008, 111(4):2220-9) en 100 μ l de una disolución salina tamponada con fosfato (PBS). Diez días después de la inyección de células tumorales, los ratones se asignaron a los grupos de tratamiento (n=7) o de control (n=9). El grupo de tratamiento recibió tasquinimod a una dosis de 30 mg/kg/día. Se verificó el tamaño del tumor dos veces a la semana (figura 4). Los ratones fueron sacrificados cuando el tumor alcanzó 400 mm², y se verificó y se representó gráficamente el tiempo hasta el punto final (figura 5). La diferencia en el crecimiento tumoral se evaluó por medio de ANOVA de 2 vías. Las diferencias en la supervivencia fueron analizadas por medio de la prueba de evaluación logarítmica.

Ejemplo 3

Se inocularon subcutáneamente ratones SCID-beige de 6-8 semanas de edad en el lado derecho con 10×10^6 de células RPMI-8226 (véase Blood, 15 de febrero del 2008, 111(4):2220-9) en 100 μ l de una disolución salina tamponada con fosfato (PBS). Quince días después de la inyección de células tumorales los ratones se asignaron a los grupos de tratamiento (n=4) o de control (n=6). El grupo de tratamiento recibió tasquinimod a una dosis de 30 mg/kg/día. Se verificó el tamaño del tumor dos veces a la semana (figura 6). Los ratones fueron sacrificados cuando el tumor alcanzó 400 mm², y se verificó y se representó gráficamente el tiempo hasta el punto final (figura 7). Las diferencias en la supervivencia fueron analizadas por medio de la prueba de evaluación logarítmica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde

R₁ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R₂ es alquilo C1-C4;

R₃ se selecciona entre metilo, metoxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi; y

10 R₄ se selecciona entre hidrógeno, flúor y cloro, con la condición de que R₄ se seleccione entre flúor y cloro solamente cuando R₃ se selecciona entre flúor y cloro;

para usar en el tratamiento del mieloma múltiple.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según la reivindicación 1, en donde R₂ es metilo o etilo.

15 3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según la reivindicación 1 ó 2, en donde R₃ está en la posición para- y se selecciona entre metilo, metoxi, flúor, cloro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₄ es hidrógeno.

20 5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto es la 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida.

6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el tratamiento es por administración oral.

25 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el tratamiento es por administración de una cantidad desde 0,001 mg hasta 0,2 mg del compuesto/kg de peso corporal por día, o de una cantidad correspondiente de la sal farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el tratamiento es por administración del compuesto o la sal 1-3 veces al día.

30 9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto o la sal se administran en una forma de dosificación sólida o semi-sólida.

10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según la reivindicación 9, en donde la forma de dosificación sólida o semi-sólida es una cápsula, un comprimido o una píldora.

11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto o la sal se administran disueltos o suspendidos en un vehículo líquido.

35 12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el tratamiento comprende además terapia de radiación y/o el trasplante de células madre autólogas.

13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el tratamiento se lleva a cabo por administración del compuesto o la sal a un mamífero que padece mieloma múltiple o a un mamífero que corre el riesgo de desarrollar mieloma múltiple.

FIGURA 1
Modelo DP42

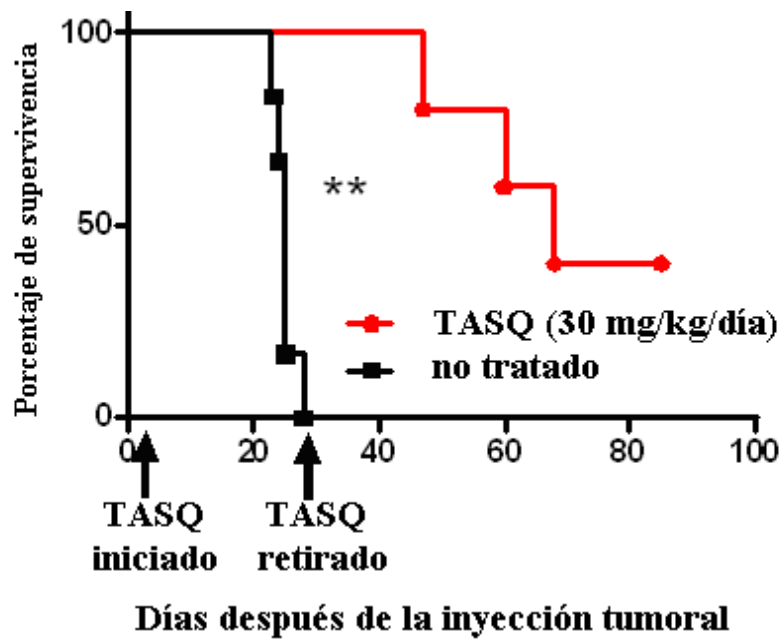


FIGURA 2
Modelo DP42

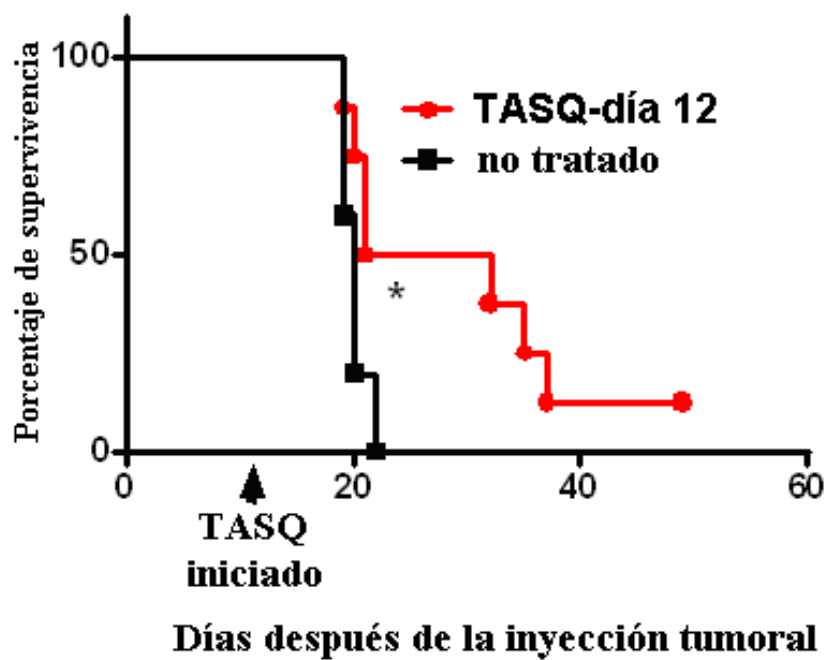
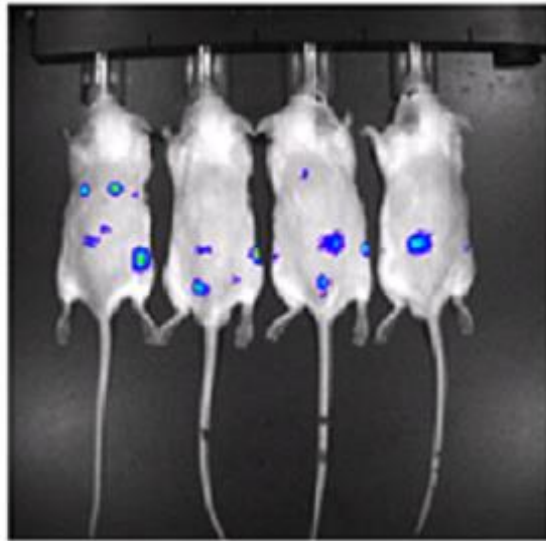
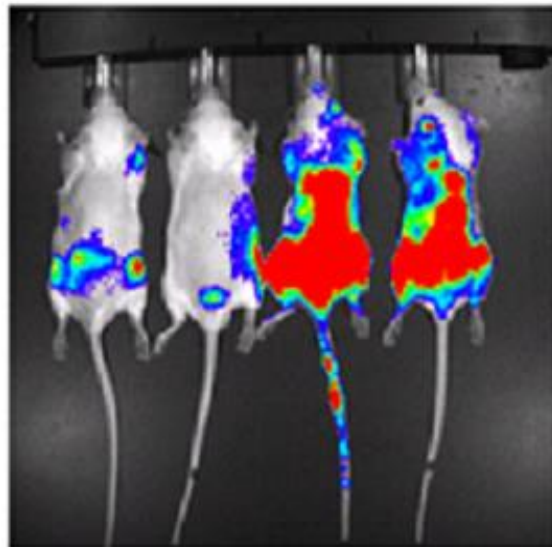


FIGURA 3A



TASQ 30 mg/kg/día

FIGURA 3A



Control

FIGURA 4
H929 en SCID-beige

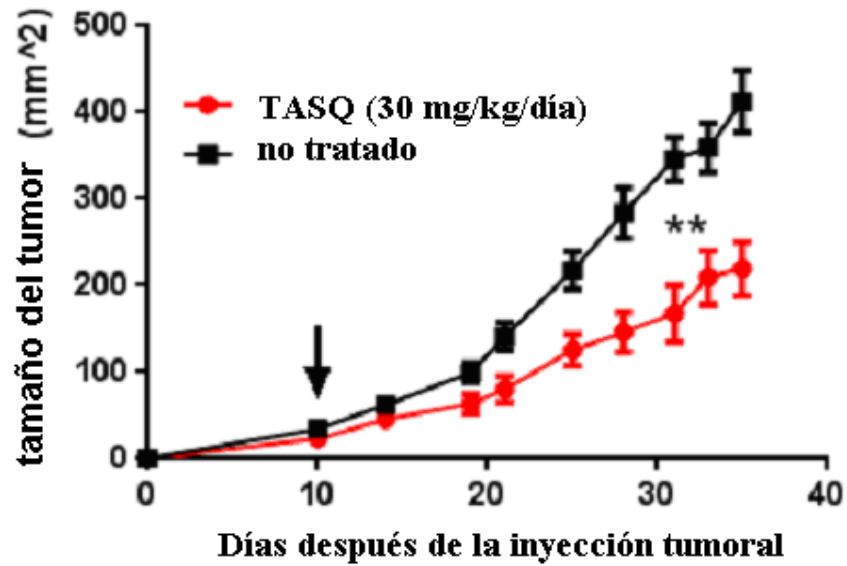


FIGURA 5
Supervivencia de ratones SCID-beige que portan H929

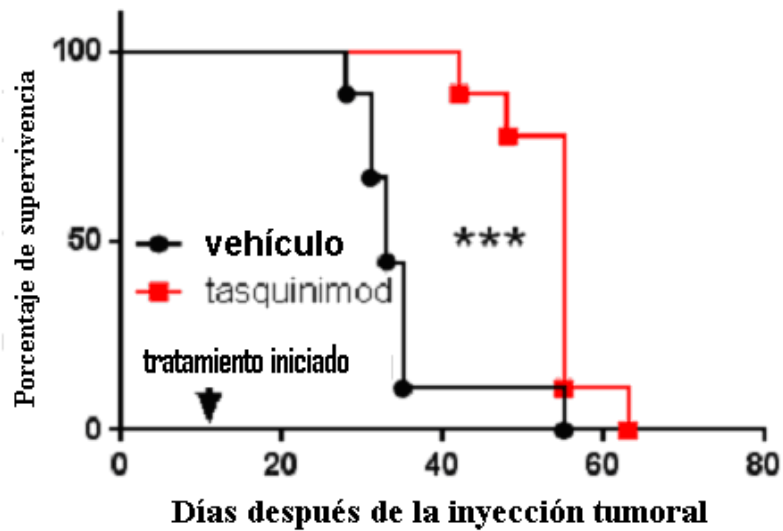


FIGURA 6
8226 en SCID-beige

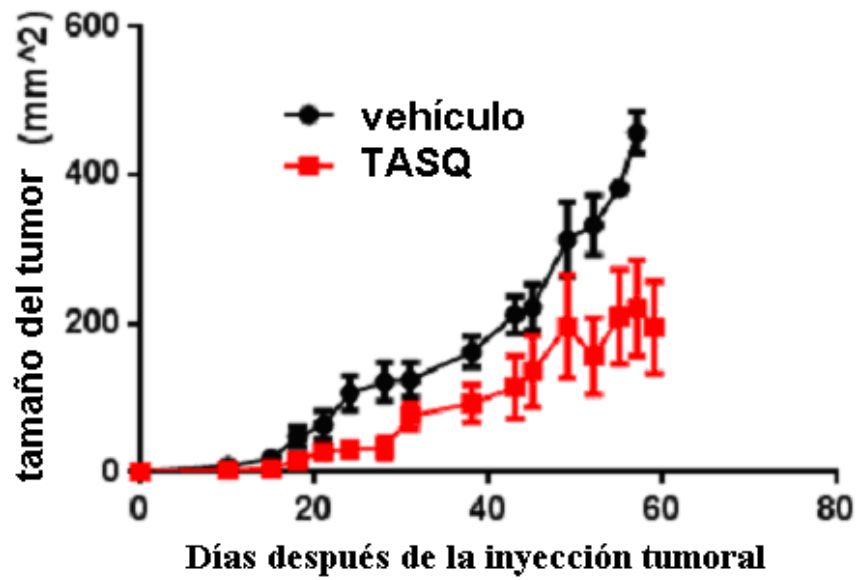


FIGURA 7
Supervivencia de ratones SCID-beige que portan 8226

