

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 625**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2011 PCT/EP2011/055906**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011 WO11128403**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11715691 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2558095**

54 Título: **Compuesto orgánico para su utilización en el tratamiento del cáncer de hígado**

30 Prioridad:

**16.04.2010 US 324936 P**

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

**04.04.2019**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GRAUS-PORTA, DIANA;**

**SCHMID, HERBERT y**

**SHI, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 707 625 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

Compuesto orgánico para su utilización en el tratamiento del cáncer de hígado

5 La invención se refiere a la utilización de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su utilización en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC).

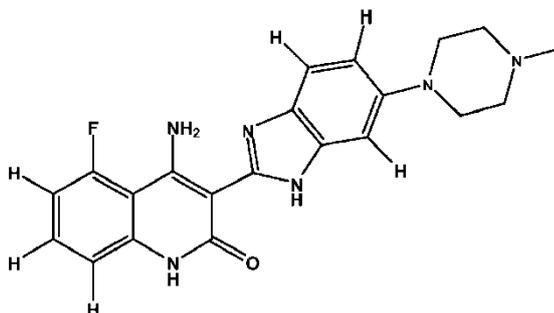
10 El manejo del carcinoma hepatocelular (CHC) o el cáncer de hígado es un problema grave. El desarrollo y evolución del CHC depende en gran medida de la angiogénesis. El factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (VEGF, FGF y PDGF respectivamente por sus siglas en inglés), así como también sus receptores, se asocian con la neovascularización del CHC. En el CHC se ha descrito la sobreexpresión del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3 por sus siglas en inglés).

15 Las opciones de tratamiento actuales para pacientes con CHC avanzado son limitadas. Hasta ahora solo existe un tratamiento aprobado para el CHC, a saber, el sorafenib. Por consiguiente, los pacientes y médicos claramente no tienen tratamientos alternativos, en especial para los pacientes que presentan un CHC no resectable que no son elegibles para la cirugía, aquellos que no resultan elegibles para la cirugía locoregional o que se enfrentaron a una progresión de la enfermedad luego de una cirugía. Dichos pacientes se encuentran en una situación tal que ya no cuentan con terapias alternativas. A pesar de los méritos de sorafenib, la mediana de supervivencia general en los pacientes no supera un año. La mediana de supervivencia general del tratamiento de primera línea con sorafenib en pacientes con CHC no resectable fue de 10,7 meses (Llovet et al, N Engl J Med; 2008, 359: 378-390) e incluso inferior en pacientes con CHC de la región de Asia-Pacífico con una mediana de supervivencia general de 6,5 meses (et al, 2009, Lancet Oncol 10: 25-34). No hay un tratamiento efectivo aprobado para pacientes con CHC avanzado, quienes han experimentado una progresión estando en tratamiento con sorafenib. En base a los datos publicados, se supone que la mediana de supervivencia general es de alrededor de 5 meses en pacientes con CHC que experimentaron una progresión en o después del tratamiento con sorafenib como tratamiento de segunda línea, por ejemplo, luego de una cirugía. Por otra parte, hay una necesidad de monitorear y manejar, cuando sea posible, los efectos secundarios asociados con este tratamiento, como por ejemplo la hipertensión y el síndrome de manos y pies (SMP) o la reacción cutánea de manos y pies (RCMP).

30 Por consiguiente, hay una necesidad médica no satisfecha de una mejor terapia sistémica para esta población de pacientes que muestra una alta mortalidad y morbilidad.

35 Ahora se ha descubierto que el 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato, puede resolver estos problemas, dado que redujo eficientemente el volumen del tumor en modelos animales de carcinoma hepatocelular (CHC) o cáncer de hígado y por consiguiente proporciona una nueva opción de tratamiento para el CHC o el cáncer de hígado. Dicho tratamiento es ventajoso, ya que permite plantear una opción de tratamiento adicional a una categoría de pacientes que antes no tenían tratamiento o no contaban con este tipo de opciones de tratamiento. Por ejemplo, algunos pacientes podrían no haber tenido la posibilidad de someterse a un tratamiento con la terapia aprobada en la actualidad, por ejemplo, sorafenib, a raíz de condiciones subyacentes que hacen que dicho tratamiento no sea apropiado para el paciente, como el caso de un paciente que sufre de un CHC refractario al fármaco aprobado o que no responde al mismo y/o pacientes que son intolerantes o podrían sufrir efectos secundarios, como los pacientes hipertensos, los que desarrollarían el síndrome de manos y pies (SMP) o la reacción cutánea de manos y pies (RCMP) al tomar otra medicina, por ejemplo, en el tratamiento con sorafenib.

40 El 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato, presenta la estructura que se muestra en la Fórmula I:



El compuesto de la Fórmula I inhibe varias proteincinasas, como los receptores de tirosina quinasa (RTK). Como consecuencia, el compuesto de la Fórmula I y sus sales son útiles para inhibir la angiogénesis y el tratar enfermedades proliferativas, por ejemplo, el carcinoma hepatocelular o el cáncer de hígado. La preparación de este compuesto y sus sales, incluyendo la sal de ácido monoláctico, se describe en las Patentes de EE.UU. No. 6,605,617, 6,774,237, 7,335,774 y 7,470,709, y en las Solicitudes de Patentes con No. de Serie 10/982,757, 10/982,543 y 10/706,328, y en las solicitudes de Patente PCT WO 2006/127926yWO2009/115562.

La sal de monolactato del compuesto de la Fórmula I existe en una variedad de polimorfos, incluyendo, por ejemplo, la forma de monohidrato y la de anhidro. Los polimorfos se producen cuando la misma composición de materia (incluyendo sus hidratos y solvatos) se cristaliza en un arreglo de red diferente que resulta en distintas propiedades termodinámicas y físicas específicas para la forma cristalina particular.

Los receptores de tirosina quinasa (RTK) son polipéptidos transmembrana que regulan el crecimiento y diferenciación de células de desarrollo, la remodelación y la regeneración de tejidos adultos. Se sabe que los ligandos polipéptidos conocidos como factores de crecimiento o citocinas activan los RTK. La señalización de RTK involucra la unión de ligandos y un cambio en la conformación del dominio externo del receptor que resulta en su dimerización. La unión del ligando al RTK resulta en la fosforilación del receptor en residuos de tirosina específicos y la subsiguiente activación de los dominios catalíticos para la fosforilación de sustratos citoplásmicos.

El compuesto de la Fórmula I inhibe las tirosinas quinasas. La tirosina quinasa puede ser, entre otras, la quinasa Cdc2 (quinasa de ciclo de división celular 2), Fyn (quinasa oncogénica FYN relacionada con SRC, FGR, YES), Lck (proteína tirosina quinasa específica del linfocito), c-Kit (receptor del factor de células madre o receptor del factor de crecimiento de mastocitos), p60src (tirosina quinasa originalmente identificada como oncogen v-src del virus de sarcoma de Rous), c-ABL (tirosina quinasa que representa un producto de oncogén originalmente aislado del virus de la leucemia Adelson), VEGFR3, PDGFR $\alpha$  (receptor  $\alpha$  del factor de crecimiento derivado de las plaquetas), PDGFR $\beta$  (receptor  $\beta$  del factor de crecimiento derivado de las plaquetas), FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento derivado de los fibroblastos), FLT-3 (tirosina quinasa 3 tipo FMS), o Tie-2 (tirosina quinasa con dominios de homología de Ig y EGF). En algunas realizaciones, la tirosina quinasa es quinasa Cdc2, Fyn, Lck, o Tie-2 y en otras es c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR3, o FLT-3.

Dos familias de RTK son específicas del endotelio vascular. Estas incluyen la subfamilia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la subfamilia del receptor Tie. Los RTK Clase III incluyen los receptores 1, 2 y 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 respectivamente).

La presente invención proporciona el uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o un tautómero del mismo, o una combinación del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato, para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, por ejemplo, el carcinoma hepatocelular avanzado, el estadio C del CHC según la clasificación de Barcelona, por ejemplo en pacientes con CHC que presentan hipertensión, en pacientes con CHC que han desarrollado o desarrollan el síndrome o la reacción cutánea de manos y pies, por ejemplo bajo otro tratamiento, por ejemplo en el tratamiento con sorafenib, en pacientes que presentan un CHC no resectable, que no son elegibles para la cirugía, que no resultan elegibles para la cirugía locorregional o que se enfrentaron a una progresión de la enfermedad, por ejemplo luego de cualquiera de los tratamientos anteriormente mencionados, o pacientes intolerantes o resistentes a otras terapias para el CHC o el cáncer de hígado, por ejemplo pacientes con un CHC resistente al sorafenib, o bien pacientes cuyo CHC no responde al sorafenib o que no toleran este fármaco.

Por cierto, los efectos secundarios asociados con un tratamiento terapéutico generan malestar en los pacientes y

algunos de estos últimos hasta pueden ser reacios a someterse al tratamiento. Por ejemplo, cuando hay un síndrome de manos y pies, podría ser necesario interrumpir el tratamiento de quimioterapia o ajustar la dosis, por ejemplo, reducirla, a fin de evitar el empeoramiento del síndrome de manos y pies, lo que haría que la condición del CHC del paciente ya no pueda controlarse de manera adecuada. Además de esto, los efectos secundarios implican costos adicionales por su monitoreo y manejo.

De acuerdo con la presente invención, el 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una combinación del mismo, puede utilizarse como el único ingrediente activo contra el CHC.

Además, la presente invención proporciona el 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato, para su utilización en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. De acuerdo con la presente invención, el Compuesto I se refiere al 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un tautómero del mismo, o un hidrato o un solvato del mismo, por ejemplo, al 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno o un tautómero del mismo, por ejemplo en su forma de sal de lactato.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica para su utilización en el tratamiento del carcinoma hepatocelular que comprende 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno o un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato.

Dependiendo de la especie, edad, condición individual, modo de administración y el cuadro clínico en cuestión, las dosis efectivas, por ejemplo, dosis semanales de alrededor de 200 a 3000 mg de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero del mismo, un hidrato o un solvato, son administradas a un humano, por ejemplo, con una dosis de 2500 mg por semana. Dicha administración puede realizarse, por ejemplo, como se indica a continuación: el paciente toma la dosis 5 días por semana, luego de los cuales pasa dos días sin el tratamiento. De acuerdo con la presente invención, el Compuesto I o un tautómero del mismo puede administrarse al paciente con una dosis semanal de 2500 mg, por ejemplo, si se administra al paciente el Compuesto de la Fórmula I en 500 mg por 5 días, luego de los cuales el paciente pasa dos días sin tratamiento. Por ejemplo, la dosis diaria puede administrarse en dos dosis únicas de 250 mg.

La presente invención además brinda una realización para la administración del 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato, a un humano que presenta un carcinoma hepatocelular alrededor de una vez a la semana o con mayor frecuencia.

La presente invención proporciona 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero del mismo, o una combinación del mismo, o un hidrato o un solvato del mismo, para su uso con la finalidad de mejorar la mediana de supervivencia general en una población de pacientes con CHC, donde dicha mediana de supervivencia general es al menos superior o igual a 11, 12 o 13 y donde el 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero, una combinación, un hidrato o solvato del mismo se administran a dichos pacientes por vía oral en una dosis de 500 mg con un programa de 5 días de administración y dos sin administración por semana, por ejemplo siendo esos pacientes aquellos que no resultan elegibles para o experimentaron una progresión de la enfermedad luego de, terapias quirúrgicas o locorregionales, pacientes en estadio C del CHC según la clasificación de Barcelona, pacientes con CHC no resectable o pacientes con CHC que sufren hipertensión y/o SMP o RCMP.

#### Breve descripción de las figuras:

La Fig. 1/4 muestra la inhibición in vivo de xenoinjertos de CHC humano HUH7 con TKI258. ■ es el Excipiente en 10 mL/kg por vía oral a diario, ⊖ es TKI258 en 10 mg/kg por vía oral a diario, ∇ son 30 mg/kg por vía oral a diario, ▼ son 50 mg/kg por vía oral a diario.

La Fig. 2/4 muestra el peso corporal de los animales con los xenoinjertos de CHC humano HUH7 tratado con TKI258. ■ es el Excipiente en 10 mL/kg por vía oral a diario, ⊖ es TKI258 en 10 mg/kg por vía oral a diario, ∇ son 30 mg/kg por vía oral a diario, ▼ son 50 mg/kg por vía oral a diario.

La Fig. 3/4 muestra la inhibición in vivo de xenoinjertos de CHC humano PLC/PFR/5. ■ es el Excipiente en 10 mL/kg por vía oral a diario, ⊖ es TKI258 en 10 mg/kg por vía oral a diario, ▽ son 30 mg/kg por vía oral a diario, ▼ son 50 mg/kg por vía oral a diario.

La Fig. 4/4 muestra el peso corporal de los animales con los xenoinjertos de CHC humano PLC/PFR/5 tratado con  
 5 TKI258. ■ es el Excipiente en 10 mL/kg por vía oral a diario, ⊖ es TKI258 en 10 mg/kg por vía oral a diario, ▽ son 30 mg/kg por vía oral a diario, ▼ son 50 mg/kg por vía oral a diario.

A continuación se muestra la descripción con algunos ejemplos:

10 **Ejemplo 1:** Los tumores de HUH-7 se establecen por medio de la inyección subcutánea de  $5 \times 10^6$  células en 100  $\mu$ l de solución salina balanceada de Hank (HBSS por sus siglas en inglés) de Sigma, la cual contiene un 50% de matriz de membrana basal (BD Matrigel), en el lateral derecho de ratones hembras desnudos. La línea celular del hepatoma HUH-7 parental deriva inicialmente de un carcinoma de hígado de un humano de sexo masculino. Las células HUH-7 se cultivan en un medio RPMI 1640 complementado con 10% de suero fetal bovino, 5% de suero equino,  
 15 1% de L-glutamina y 1% de penicilina/estreptavidina. Los reactivos del cultivo celular fueron comprados a BioConcept (Allschwil, Suiza).

12 días después de la inyección de células de tumor, los volúmenes de los tumores son de  $138 \pm 24 \text{ mm}^3$ . En este momento (día 1 del estudio), se inicia el tratamiento con el Compuesto I. Luego de 21 días de tratamientos diarios consecutivos 24 horas después de la última administración del compuesto, los animales son sometidos a la eutanasia. Los pesos corporales y volúmenes de los tumores se registran tres veces a la semana. Los volúmenes de los tumores se miden con calibradores y se determinan de acuerdo con la fórmula de longitud x ancho x altura x  $\pi/6$ . Además de presentar cambios en los volúmenes de los tumores en el curso de los tratamientos, la actividad antitumoral se expresa como  $\Delta T/\Delta C$  % (cambio promedio en el volumen de los tumores de los animales tratados/cambio promedio en el volumen de los tumores de los animales de control) x 100.  
 20  
 25

El Compuesto I se formula mediante la dispersión del compuesto en agua y la agitación de la mezcla hasta obtener una solución clara. El compuesto se aplica a diario por sonda oral en la concentración de 10, 30 y 50 mg/kg en equivalentes de base libres. Cada grupo contiene 8 animales. Los animales tratados con el excipiente reciben una administración oral diaria de agua. Los volúmenes de aplicación en todos los experimentos son de 10 ml/kg.  
 30

Donde corresponda, los datos se presentan como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM). Para todas las pruebas, el nivel de significación se configura en  $p < 0,05$ . Para el aumento promedio en el tamaño del tumor, las comparaciones entre los grupos y el grupo de control con el excipiente se realizan usando el análisis de varianza (ANOVA) unidireccional seguido de la prueba de Dunnett. El nivel de significación del cambio en el peso corporal dentro de un grupo entre el inicio y el final del experimento se determina mediante el uso de una prueba t apareada. La significación de los cambios en el peso corporal entre el grupo de tratamiento y el grupo de control con el excipiente se determina con un análisis de varianza (ANOVA) unidireccional seguido de la prueba de Dunnett. Los cálculos se realizan usando la herramienta GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc.).  
 35  
 40

La Figura 1/4 muestra la inhibición, dependiente de la dosis, del crecimiento del tumor, la cual fue estadísticamente significativa a los 30 y 50 mg/kg con % T/C de 75, 40 y 20 respectivamente. El tratamiento con estas dosis del compuesto tuvo buena tolerancia según indicó un aumento en el peso corporal en el curso del tratamiento, el cual fue similar tanto para los grupos de animales tratados con el excipiente como para aquellos tratados con el compuesto (Figura 2/4).  
 45

**Ejemplo 2:** Los tumores de PLC/PFR/5 se establecen por medio de la inyección subcutánea de  $5 \times 10^6$  células en 100  $\mu$ l de solución salina balanceada de Hank (HBSS por sus siglas en inglés) de Sigma, la cual contiene un 50% de matriz de membrana basal (BD Matrigel), en el lateral derecho de ratones hembras desnudos. La línea celular del carcinoma de células PLC/PFR/5 parental deriva inicialmente de un paciente de sexo masculino con carcinoma de hígado. Las células PLC/PFR/5 se cultivan en un medio RPMI 1640 complementado con 10% de suero fetal bovino, 5% de suero equino, 1% de L-glutamina y 1% de penicilina/estreptavidina. Los reactivos del cultivo celular fueron comprados a BioConcept (Allschwil, Suiza).  
 50

14 días después de la inyección de células de tumor, los volúmenes de los tumores son de  $145 \pm 20 \text{ mm}^3$ . En este momento (día 1 del estudio), se inicia el tratamiento con el Compuesto I. Luego de 24 días de tratamientos diarios consecutivos 24 horas después de la última administración del compuesto, los animales son sometidos a la eutanasia. Los pesos corporales y volúmenes de los tumores se registran tres veces a la semana. Los volúmenes de los tumores se miden con calibradores y se determinan de acuerdo con la fórmula de longitud x ancho x altura x  $\pi/6$ . Además de presentar cambios en los volúmenes de los tumores en el curso de los tratamientos, la actividad  
 55

antitumoral se expresa como  $\Delta T/\Delta C$  % (cambio promedio en el volumen de los tumores de los animales tratados/cambio promedio en el volumen de los tumores de los animales de control) x 100.

5 El Compuesto I se formula mediante la dispersión del compuesto en agua y la agitación de la mezcla hasta obtener una solución clara. El compuesto se aplica a diario por sonda oral en la concentración de 10, 30 y 50 mg/kg en equivalentes de base libres. Cada grupo contiene 8 animales. Los animales tratados con el excipiente reciben una administración oral diaria de agua. Los volúmenes de aplicación en todos los experimentos son de 10 ml/kg.

10 Donde corresponda, los datos se presentan como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM). Para todas las pruebas, el nivel de significación se configura en  $p < 0,05$ . Para el aumento promedio en el tamaño del tumor, las comparaciones entre los grupos y el grupo de control con el excipiente se realizan usando el análisis de varianza (ANOVA) unidireccional seguido de la prueba de Dunnett. El nivel de significación del cambio en el peso corporal dentro de un grupo entre el inicio y el final del experimento se determina mediante el uso de una prueba t apareada. La significación de los cambios en el peso corporal entre el grupo de tratamiento y el grupo de control con el excipiente se determina con un análisis de varianza (ANOVA) unidireccional seguido de la prueba de Dunnett. Los cálculos se realizan usando la herramienta GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc.).

15 La Figura 3/4 muestra la inhibición, dependiente de la dosis, del crecimiento del tumor, la cual fue estadísticamente significativa a los 50 mg/kg con % T/C de 67, 47 y 19 respectivamente. El tratamiento con estas dosis del compuesto no tuvo ningún efecto significativo sobre el peso corporal en comparación con el grupo tratado con el excipiente (Figura 4/4).

**Ejemplo 3:** Un estudio de Dovitinib en comparación con Sorafenib en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) como tratamiento de primera línea  
 25 Diseño del estudio: Estudio aleatorizado, de fase II, abierto y multicéntrico en la región de Asia-Pacífico para comparar la seguridad y eficacia del Compuesto I contra sorafenib como tratamiento de 1<sup>era</sup> línea en pacientes con CHC avanzado. Se aleatorizaron alrededor de 150 pacientes (ratio de 1:1). Los pacientes reciben el Compuesto I o sorafenib hasta haber una progresión de la enfermedad o toxicidades inaceptables. El protocolo es seguido por evaluaciones de los tumores y monitoreos de seguridad.  
 30 Población de pacientes: pacientes adultos con CHC avanzado que no son elegibles para o presentaron una progresión de la enfermedad luego de terapias quirúrgicas o locoregionales.  
 Objetivo principal: efecto del tratamiento con el Compuesto I en comparación con sorafenib sobre la supervivencia general.  
 Objetivo secundario: evaluación de los dos brazos de tratamiento con respecto al tiempo a la progresión del tumor.  
 35 Tratamiento del estudio: Compuesto I 500 mg, 5 días de administración/2 días sin administración, Sorafenib 400 mg por vía oral.

**Ejemplo 4:** Un estudio doble ciego, aleatorizado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de los mejores cuidados paliativos adicionales en comparación con los mejores cuidados paliativos con placebo en adultos con CHC avanzado luego del fracaso del tratamiento con sorafenib.  
 40 Diseño del estudio: Un estudio internacional doble ciego, fase II, aleatorizado y controlado por placebo que compara la seguridad y eficacia del Compuesto I/ mejores prácticas paliativas con un placebo/ mejores cuidados paliativos en pacientes con CHC avanzado que anteriormente recibieron tratamiento con sorafenib y cuya enfermedad mostró una progresión durante o después del tratamiento con sorafenib. Se aleatorizaron alrededor  
 45 de 150 pacientes (ratio de 2:1) de acuerdo con la escala ECOG (0 contra 1 o 2). Los pacientes reciben el Compuesto I/ mejores cuidados paliativos hasta haber una progresión de la enfermedad o toxicidades inaceptables. Luego del programa definido según el protocolo, se realizarán evaluaciones de los tumores, monitoreos de seguridad y otros procedimientos del estudio. No se realizarán análisis interinos.  
 Población de pacientes: Pacientes adultos con un diagnóstico histológica o citológicamente confirmado de CHC  
 50 cuya enfermedad mostró una progresión durante o después del tratamiento con sorafenib.  
 Objetivo principal: Estimar el efecto del tratamiento con el Compuesto I/ mejores cuidados paliativos en comparación con el placebo/ mejores cuidados paliativos sobre la supervivencia general en pacientes con CHC avanzada cuya enfermedad mostró una progresión durante o después del tratamiento con sorafenib o quienes sean intolerantes al sorafenib.  
 55 Segundo objetivo clave: Evaluar los dos brazos de tratamiento con respecto al tiempo a la progresión del tumor (TPT; evaluación radiológica).  
 Criterios de exclusión claves: Pacientes que recibieron cualquier tratamiento sistémico con agentes experimentales o terapia dirigida al CHC (a excepción de sorafenib)  
 Tratamiento del estudio: Compuesto I (500 mg, 5 días con administración/2 días sin administración) / mejores  
 60 cuidados paliativos, Control se refiere al placebo/ mejores cuidados paliativos de comparación.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo, para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su utilización en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, donde el 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo se utiliza como el único ingrediente activo.
2. El 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato para su utilización en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, donde el 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo se utiliza como el único ingrediente activo.
3. Una preparación farmacéutica para su utilización en el tratamiento del carcinoma hepatocelular que comprende 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo, donde el 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato del mismo se utiliza como el único ingrediente activo.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su utilización de acuerdo con la reivindicación 2, donde una dosis semanal de 200 a 3000 mg de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo se administra al paciente.
5. Uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su utilización de acuerdo con la reivindicación 4, donde la dosis semanal consiste en la administración de una dosis diaria de 500 mg por 5 días y luego dos días sin administrar dosis alguna.
6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, 4 o 5 de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, 4 o 5, donde el CHC se selecciona del grupo que consiste en el estadio C del CHC según la clasificación de Barcelona, CHC no resectable, CHC progresivo luego de una cirugía locorregional, pacientes con CHC no elegibles para una cirugía, terapia o cirugía locorregional o pacientes con CHC que sufren de hipertensión y/o el síndrome o reacción cutánea de manos y pies.
7. Uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su utilización de acuerdo con la reivindicación 6, donde el síndrome o la reacción cutánea de manos y pies se produjeron bajo otra terapia del paciente.
8. Uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su utilización de acuerdo con la reivindicación 7, donde la otra terapia fue sorafenib.
9. Uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su utilización de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, donde el paciente es intolerante, no responde o es refractario a otro tratamiento de CHC o a sorafenib.
10. Uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su utilización de acuerdo con la reivindicación 6, donde los pacientes presentan una mediana de supervivencia general superior o igual a 11 meses.
11. Uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su utilización de acuerdo con la reivindicación 10, donde la mediana de supervivencia general es superior a 12 meses.
12. Uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su utilización de acuerdo con la reivindicación 11, donde la mediana de supervivencia general es superior a 13 meses.
13. Uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su

utilización de acuerdo con la reivindicación 7, 8 o 9, donde los pacientes presentan una mediana de supervivencia general superior o igual a 6 meses.

5 14. Uso de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su utilización de acuerdo con la reivindicación 13, donde los pacientes presentan una mediana de supervivencia general superior o igual a 7 meses.

10 15. El uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 14 de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno para su utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4 a 14, una composición farmacéutica para su utilización de acuerdo con la reivindicación 3, donde el 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolina-2-uno como único ingrediente s en la forma de sal de lactato.

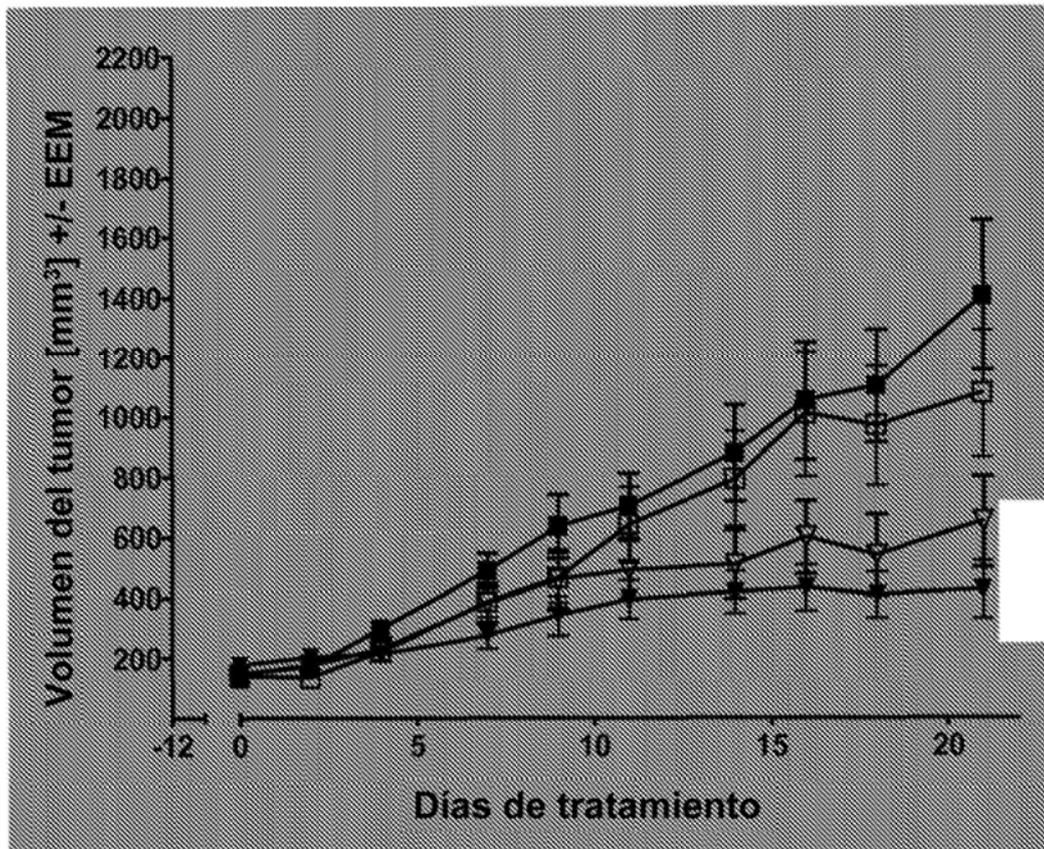


Figura 1/4

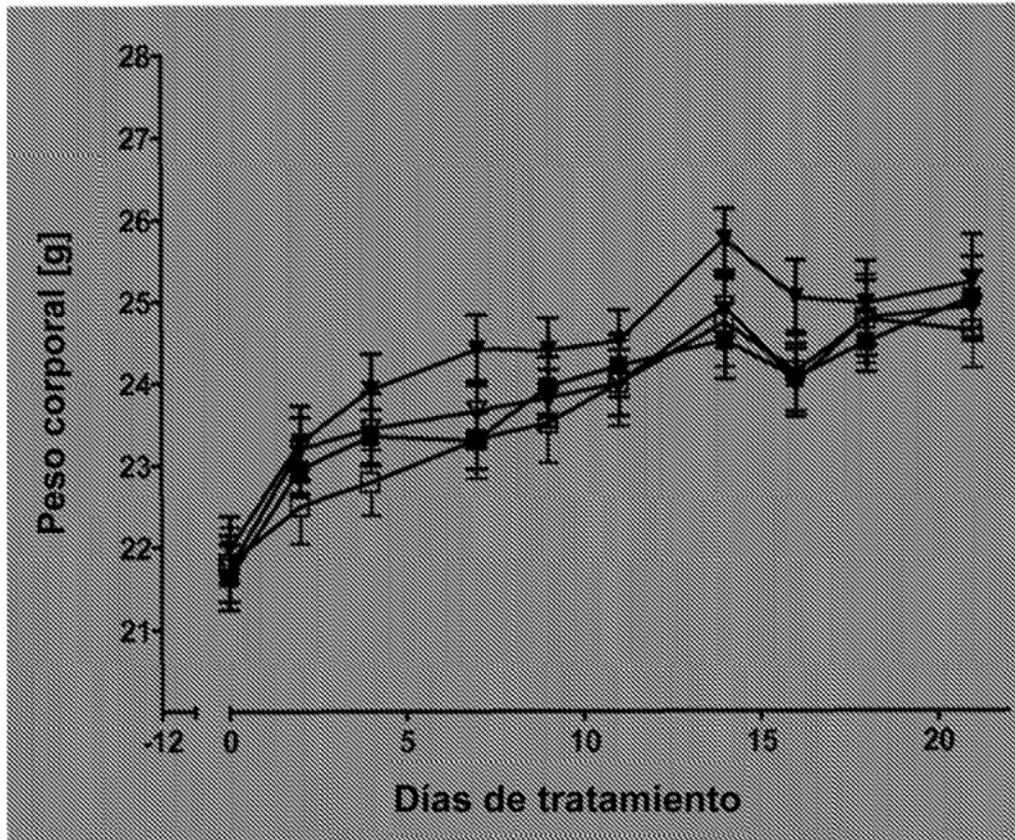


Figura 2/4

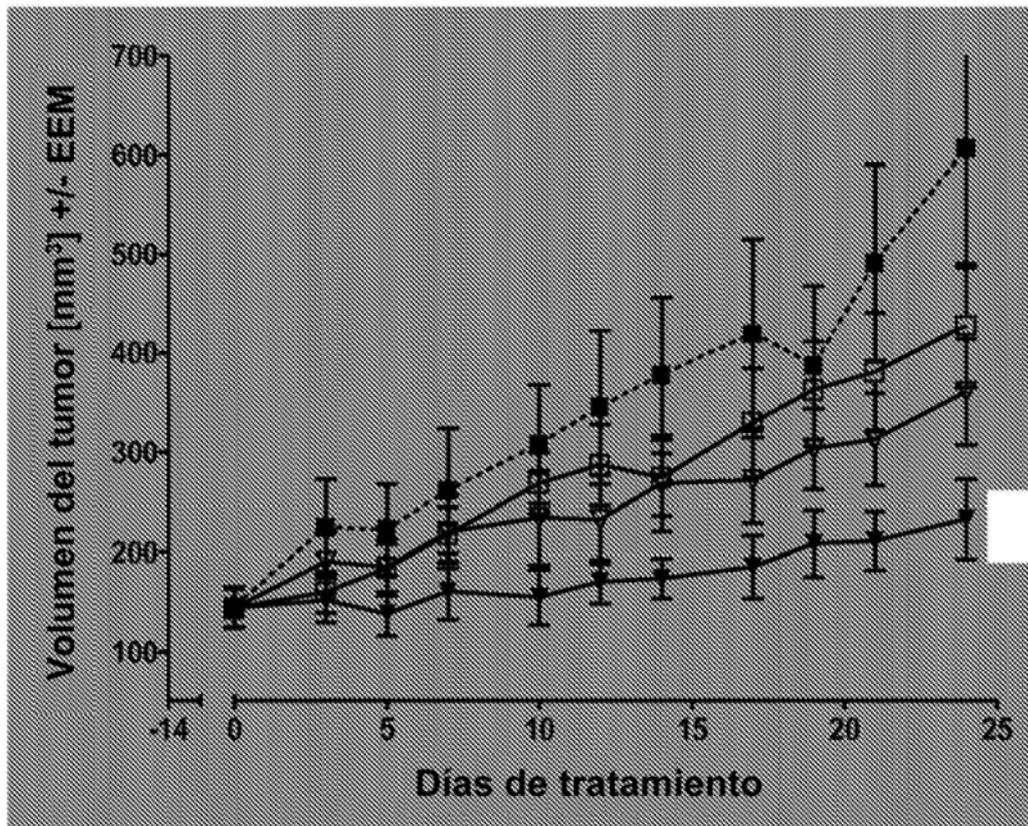


Figura 3/4

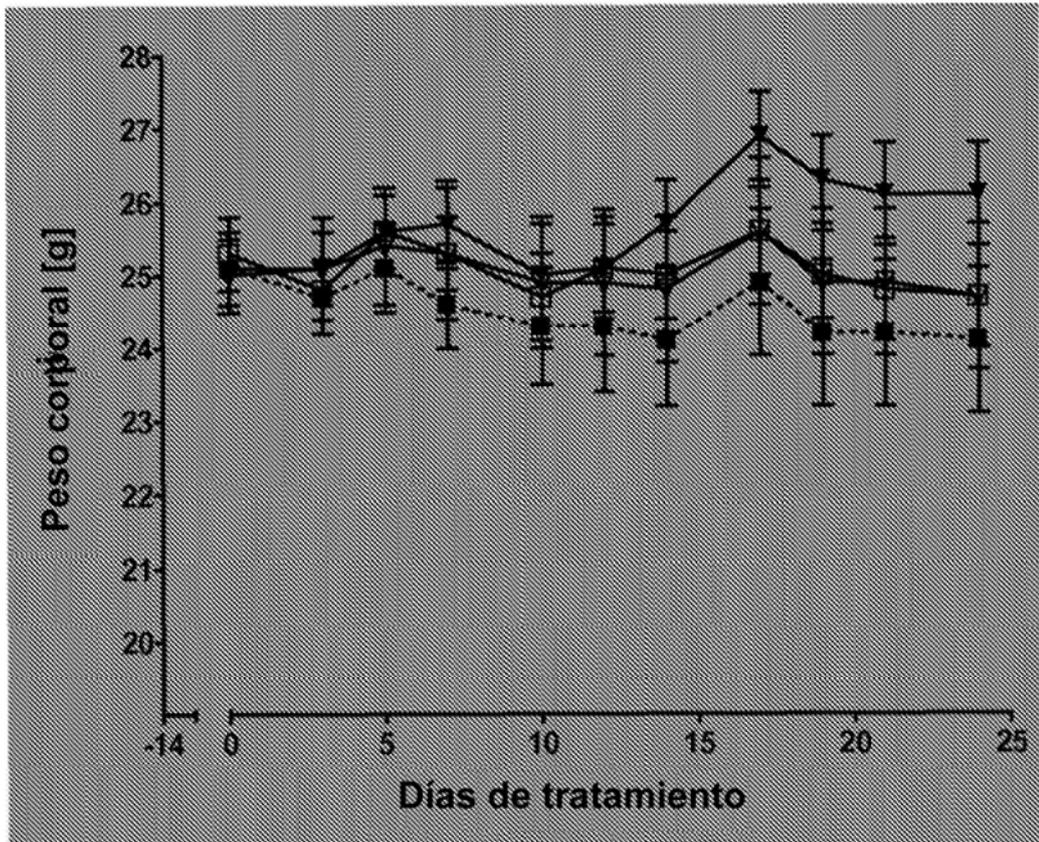


Figura 4/4