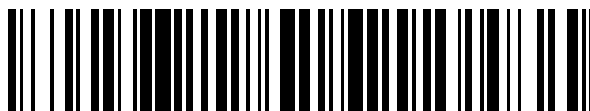


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 286**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2015 PCT/CN2015/096777**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16091168**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2015 E 15867543 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3231797**

54 Título: **Derivado de quinolina contra carcinoma de pulmón no microcítico**

30 Prioridad:

09.12.2014 CN 201410749394

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2020

73 Titular/es:

**CHAI TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP
CO., LTD. (50.0%)
No.369 Yuzhou South Road, Haizhou District,
Lianyungang
Jiangsu 222062, CN y
ADVENCHEN LABORATORIES NANJING LTD.
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**WANG, XUNQIANG;
MIAO, YADONG;
ZHOU, MIN;
WANG, SHANCHUN;
YANG, LING y
SHI, WEI**

74 Agente/Representante:

MORENO NOGALES, Ángeles

ES 2 793 286 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

Derivado de quinolina contra carcinoma de pulmón no microcítico

5 **Campo técnico**

La presente solicitud se refiere al campo de la tecnología farmacéutica, y la presente solicitud se refiere al uso de derivados de quinolina para propósitos antitumorales. Específicamente, esta solicitud se refiere al uso de derivados de quinolina en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (p. ej., adenocarcinoma de pulmón).

10

Antecedentes de la técnica

El cáncer es un importante problema de salud pública en muchas partes del mundo. Entre ellos, debido a su alta morbilidad y mortalidad, el cáncer de pulmón se convierte en una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo. Para el carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), aunque la quimioterapia que contiene platino puede cambiar la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada, el pronóstico del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado todavía es muy malo y la tasa de supervivencia a 5 años es inferior al 10 %. Se informa de que se requieren más estudios de oncogénesis y resistencia química en el cáncer de pulmón para incrementar la supervivencia (Jemal A et al., Cancer Statistics, CA Cancer. J. Clin., 56, 106-130, 2006). Basándose en la morfología celular, el adenocarcinoma es un grupo común de CPNM (Travis et al., Lung Cancer Principles and Practice, Lippincott-Raven, Nueva York, 361-395, 1996). El régimen quimioterápico de primera línea del CPNM normalmente contiene fármacos que contienen platino, indicando que a los fármacos a base de platino (cisplatino o carboplatino) se añade un segundo agente quimioterápico (paclitaxel del Pacífico, pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, etc.) (Dadario et al., 2010; National Comprehensive Cancer Network Oncology Clinical Practice Guide, Non-small cell lung cancer, segunda edición de 2010). Para el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado, especialmente el adenocarcinoma de pulmón, aunque la terapia orientada a genes impulsores ha obtenido una determinada eficacia clínica, al final habrá resistencia que dará como resultado la progresión de la enfermedad y el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón con genes no impulsores todavía se basa en la quimioterapia con derivado de platino. Por lo tanto, para el carcinoma de pulmón no microcítico y el tipo histológico de adenocarcinoma de pulmón aún se necesitan desarrollar más fármacos para lograr un mejor tratamiento, mejorar la supervivencia y brindar beneficios sustanciales a los pacientes.

30

Estado de la técnica

El documento US2008/0227811 (Advenchen Laboratories) divulga compuestos sustituidos con espiro (tetracarbono) que tienen propiedades inhibitorias de la proteína tirosina cinasa y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la angiogénesis y/o el incremento de la permeabilidad vascular, incluyendo el cáncer.

35

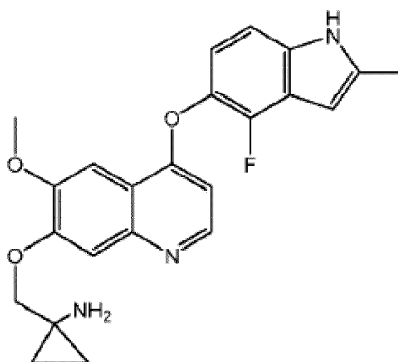
El documento CN102344438 divulga formas cristalinas del compuesto diclorhidrato de 1-[[[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi-6-metoxiquinolin-7-il]oxi]metil]ciclopropanamina, composiciones farmacéuticas del mismo y su uso para tratar un tumor, tal como cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer de colon o tumores del estroma gastrointestinal.

40

Una visión general de la invención

En un aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto I que tiene la siguiente fórmula estructural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico, en el que el compuesto I se administra a intervalos en los que la proporción entre el número de días en el período de dosificación y en el período de retirada es de 2:0,5 a 2.

45

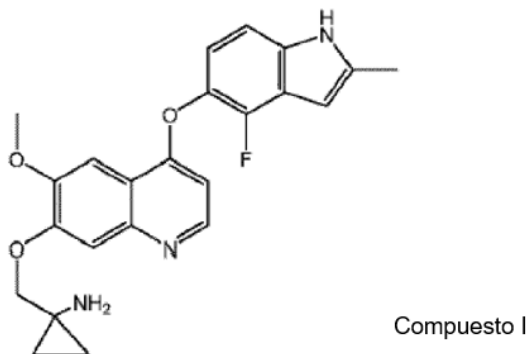


50

Aún en otro aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto I o una composición farmacéutica que tiene la fórmula estructural anterior para el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico, en el que la composición farmacéutica comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Detalles de la invención

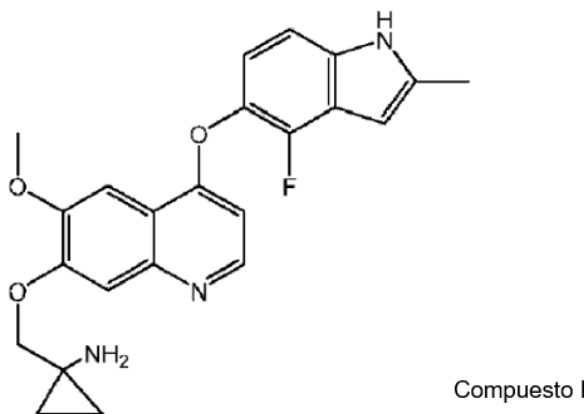
5 En un aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto I que tiene la siguiente fórmula estructural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico, en el que el compuesto I se administra a intervalos en los que la proporción entre el número de días en el período de dosificación y en el período de retirada es de 2:0,5 a 2.



10 El compuesto I se puede administrar en su forma de base libre o en forma de su sal, hidrato y profármaco del mismo, el profármaco se convierte in vivo en la forma de base libre del Compuesto I. Por ejemplo, se pueden producir sales farmacéuticamente aceptables del compuesto I, dentro del alcance de esta solicitud, a partir de diferentes ácidos orgánicos e inorgánicos de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

15 En algunos modos de realización, el compuesto I se administra en forma de un clorhidrato del compuesto I. En algunos modos de realización, el compuesto I se administra en forma de clorhidrato. En algunos modos de realización, el compuesto I se administra en forma de diclorhidrato. En algunos modos de realización, el compuesto I se administra en forma de cristales de clorhidrato del compuesto I. En un modo de realización particular, el compuesto I se administra en forma de cristales de diclorhidrato.

20 El compuesto I tiene el nombre químico 1-[[[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi-6-metoxiquinolin-7-il]oxi]metil]ciclopropilamina, que tiene lo siguiente fórmula estructural



25 El compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar por una variedad de vías que incluyen, pero sin limitarse a, oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, bucal, intranasal, inhalativa, vaginal, intraocular, tópica, subcutánea, adiposa, intraarticular e intratecal. En una implementación particular, se administra por vía oral.

30 La cantidad de compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable que se puede administrar depende de la gravedad de la enfermedad, la respuesta a la enfermedad, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, la edad del paciente y el estado de salud del paciente. En algunos modos de realización, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 3 mg a 30 mg. En algunos modos de realización, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 5 mg a 20 mg. En algunos modos de realización, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 8 mg a 16 mg. En algunos modos de realización, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 10 mg a 14 mg. En un modo de realización particular, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 8 mg. En un modo de realización particular, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 10 mg. En un modo

de realización particular, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 12 mg.

El compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar una o más veces al día. En algunos modos de realización, el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra 1 vez al día. En un modo de realización, la preparación sólida oral se administra 1 vez al día.

En el procedimiento de tratamiento anterior, el procedimiento de administración se puede determinar sintéticamente de acuerdo con la actividad del fármaco, la toxicidad y la tolerancia del paciente. Preferentemente, el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a intervalos. La administración a intervalos incluye los períodos de dosificación y de retirada, y el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar una o más veces al día durante la administración. Por ejemplo, durante el período de administración, el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra diariamente y a continuación se suspende el tratamiento durante un período de tiempo que es el período de retirada, seguido de un período de dosificación y a continuación un período de retirada, que se puede repetir varias veces. La proporción entre el número de días en el período de dosificación y en el período de retirada es preferentemente de 2:0,5 a 1.

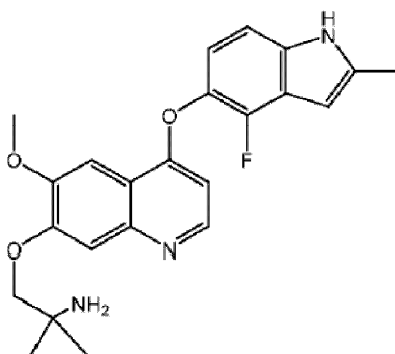
En algunos modos de realización, la administración continua de la medicación dura 2 semanas y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 semanas. En algunos modos de realización, la administración es una vez al día, la administración continua de la medicación dura 14 días y a continuación la suspensión de la medicación dura 14 días; seguido de la administración una vez al día durante 14 días y a continuación la retirada durante 14 días; el intervalo de administración continua de esa medicación dura 2 semanas y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 semanas y se puede repetir varias veces.

En algunos modos de realización, la administración continua de la medicación dura 2 semanas y a continuación la suspensión de la medicación dura 1 semana. En algunos modos de realización, la administración es una vez al día, la administración continua de la medicación dura 14 días y a continuación la suspensión de la medicación dura 7 días; seguido de la administración una vez al día durante 14 días y a continuación la retirada durante 7 días; el intervalo de administración continua de esa medicación dura 2 semanas y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 semanas y se puede repetir varias veces.

En algunos modos de realización, la administración continua de la medicación dura 5 días y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 días. En algunos modos de realización, la administración es una vez al día, la administración continua de la medicación dura 5 días y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 días; seguido de la administración una vez al día durante 5 días y a continuación la retirada durante 2 días; el intervalo de administración continua de esa medicación dura 5 días y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 días y se puede repetir varias veces.

En determinados modos de realización específicos, la administración era oral una vez al día a una dosis de 12 mg durante 2 semanas y suspensión durante 1 semana.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona el uso del compuesto I que tiene una fórmula estructural como la siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico.



Algunos modos de realización de la presente solicitud proporcionan el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado y/o carcinoma de pulmón no microcítico metastásico.

Algunos modos de realización de la presente solicitud proporcionan el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico sin mutaciones en EGFR.

Algunos modos de realización de la presente solicitud proporcionan el compuesto I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón.

Algunos modos de realización de la presente solicitud proporcionan el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones en EGFR.

5 Algunos modos de realización de la presente solicitud proporcionan el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón avanzado y/o adenocarcinoma de pulmón metastásico.

10 El compuesto I puede estar en su forma de base libre o en forma de su sal, hidrato y profármaco del mismo, el profármaco se convierte in vivo en la forma de base libre del Compuesto I.

Por ejemplo, se pueden producir sales farmacéuticamente aceptables del compuesto I, dentro del alcance de esta solicitud, a partir de diferentes ácidos orgánicos e inorgánicos de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

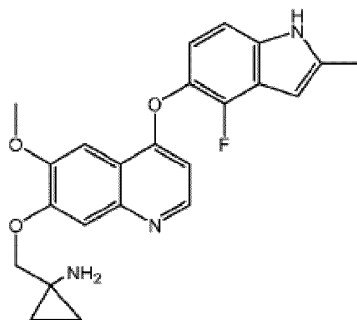
15 En algunos modos de realización, el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de un clorhidrato del compuesto I. En algunos modos de realización, el compuesto I está en forma de clorhidrato. En algunos modos de realización, el compuesto I está en forma de diclorhidrato. En algunos modos de realización, el compuesto I está en forma de cristales de clorhidrato del compuesto I. En un modo de realización particular, el compuesto I está en forma de cristales de diclorhidrato.

20 La cantidad de compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable que se puede administrar depende de la gravedad de la enfermedad, la respuesta a la enfermedad, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, la edad del paciente y el estado de salud del paciente. En algunos modos de realización, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 3 mg a 30 mg. En algunos modos de realización, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 5 mg a 20 mg. En algunos modos de realización, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 8 mg a 16 mg. En algunos modos de realización, la dosis diaria del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable es de 10 mg a 14 mg.

30 Aún en otro aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto I o una composición farmacéutica que tiene la siguiente fórmula estructural para su uso en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico,

en el que la composición farmacéutica comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

35



40 Algunos modos de realización de la presente solicitud proporcionan un compuesto I o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado y/o carcinoma de pulmón no microcítico metastásico, en el que la composición farmacéutica comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

45 Algunos modos de realización de la presente solicitud proporcionan un compuesto I o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico sin mutaciones en EGFR, en el que la composición farmacéutica comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

50 Algunos modos de realización de la presente solicitud proporcionan un compuesto I o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón, en el que la composición farmacéutica comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

55 Algunos modos de realización de la presente solicitud proporcionan un compuesto I o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón avanzado y/o adenocarcinoma de pulmón metastásico, en el que la composición farmacéutica comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Algunos modos de realización de la presente solicitud proporcionan un compuesto I o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones en EGFR, en el que la composición farmacéutica comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

El compuesto I puede estar en su forma de base libre o en forma de su sal, hidrato y profármaco del mismo, el profármaco se convierte in vivo en la forma de base libre del Compuesto I. Por ejemplo, se pueden producir sales farmacéuticamente aceptables del compuesto I, dentro del alcance de esta solicitud, a partir de diferentes ácidos orgánicos e inorgánicos de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

En algunos modos de realización, el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de un clorhidrato del compuesto I. En algunos modos de realización, el compuesto I está en forma de clorhidrato. En algunos modos de realización, el compuesto I está en forma de diclorhidrato. En algunos modos de realización, el compuesto I está en forma de cristales de clorhidrato del compuesto I. En un modo de realización particular, el compuesto I está en forma de cristales de diclorhidrato.

La cantidad de compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable que se puede administrar depende de la gravedad de la enfermedad, la respuesta a la enfermedad, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, la edad del paciente y el estado de salud del paciente. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica comprende de 3 mg a 30 mg del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en base a la dosificación unitaria. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica mencionada anteriormente comprende de 5 mg a 20 mg del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en base a la dosificación unitaria. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica mencionada anteriormente comprende de 8 mg a 16 mg del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en base a la dosificación unitaria. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica mencionada anteriormente comprende de 10 mg a 14 mg del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en base a la dosificación unitaria. En la presente solicitud, por ejemplo, para comprimidos o cápsulas,

"comprenden 12 mg de Compuesto I, en base a la dosificación unitaria" significa que cada comprimido o cada cápsula contenido en la formulación final contiene 12 mg de Compuesto I.

En determinados modos de realización específicos, dicha composición farmacéutica comprende 8, 10 o 12 mg de compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en base a la dosificación unitaria.

En algunos modos de realización, el Compuesto I se puede formular para preparaciones orales, parenterales, intraperitoneales, intravenosas, intraarteriales, transdérmicas, sublinguales, intramusculares, rectales, bucales, intranasales, inhaladas, vaginales, intraoculares, administradas localmente, subcutáneas e intratecales; preferentemente formulaciones adecuadas para administración oral, que incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, agentes, píldoras de goteo, pastas, polvos y similares, preferentemente comprimidos y cápsulas. En los que el comprimido puede ser un comprimido ordinario, un comprimido dispersable, un comprimido efervescente, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos de liberación controlada o comprimidos entéricos, y las cápsulas pueden ser cápsulas ordinarias, cápsulas de liberación sostenida, cápsulas de liberación controlada o cápsulas entéricas. Dichas preparaciones orales se pueden preparar por procedimientos convencionales usando portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen una carga, un absorbente, un agente humectante, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y similares. Las cargas incluyen almidón, lactosa y manitol, celulosa microcristalina y similares; el absorbente incluye sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, carbonato de calcio y similares; el agente humectante incluye agua, etanol y similares; los adhesivos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa microcristalina y similares; los agentes disgregantes incluyen croscarmelosa de sodio, povidona reticulada, tensioactivos, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y similares; los lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, dodecilsulfato de sodio, gel de sílice en polvo, talco en polvo y similares. Los excipientes farmacéuticos también incluyen colorantes, edulcorantes y similares.

Las composiciones farmacéuticas descritas se pueden formular para preparaciones orales, parenterales, intraperitoneales, intravenosas, intraarteriales, transdérmicas, sublinguales, intramusculares, rectales, bucales, intranasales, inhaladas, vaginales, intraoculares, administradas localmente, subcutáneas e intratecales; preferentemente formulaciones adecuadas para administración oral, que incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, agentes, píldoras de goteo, pastas, polvos y similares, preferentemente comprimidos y cápsulas. En los que el comprimido puede ser un comprimido ordinario, un comprimido dispersable, un comprimido efervescente, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos de liberación controlada o comprimidos entéricos, y las cápsulas pueden ser cápsulas ordinarias, cápsulas de liberación sostenida, cápsulas de liberación controlada o cápsulas entéricas. Dichas preparaciones orales se pueden preparar por procedimientos convencionales usando portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen una carga, un absorbente, un agente humectante, un aglutinante, un disgregante, un lubricante y similares. Las cargas incluyen almidón, lactosa y manitol, celulosa microcristalina y similares; el absorbente incluye sulfato de calcio,

5 hidrogenofosfato de calcio, carbonato de calcio y similares; el agente humectante incluye agua, etanol y similares; los adhesivos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa microcristalina y similares; los agentes disgregantes incluyen croscarmelosa de sodio, povidona reticulada, tensioactivos, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y similares; los lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, dodecilsulfato de sodio, gel de sílice en polvo, talco en polvo y similares. Los excipientes farmacéuticos también incluyen colorantes, edulcorantes y similares.

10 Preferentemente, el Compuesto I o la composición farmacéutica anterior se administra a intervalos. La administración a intervalos incluye el período de dosificación y un periodo de retirada, seguido de un período de dosificación y a continuación un período de retirada, que se puede repetir varias veces. La proporción entre el número de días en el período de dosificación y en el período de retirada es de 2:0,5 a 5, preferentemente de 2:0,5 a 3, más preferentemente de 2:0,5 a 2, más preferentemente de 2:0,5 a 1.

15 En algunos modos de realización, la administración continua de la medicación dura 2 semanas y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 semanas. En algunos modos de realización, la administración es una vez al día, la administración continua de la medicación dura 14 días y a continuación la suspensión de la medicación dura 14 días; seguido de la administración una vez al día durante 14 días y a continuación la retirada durante 14 días; el intervalo de administración continua de esa medicación dura 2 semanas y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 semanas y se puede repetir varias veces.

20 En algunos modos de realización, la administración continua de la medicación dura 2 semanas y a continuación la suspensión de la medicación dura 1 semana. En algunos modos de realización, la administración es una vez al día, la administración continua de la medicación dura 14 días y a continuación la suspensión de la medicación dura 7 días; seguido de la administración una vez al día durante 14 días y a continuación la retirada durante 7 días; el intervalo de administración continua de esa medicación dura 2 semanas y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 semanas y se puede repetir varias veces.

25 En algunos modos de realización, la administración continua de la medicación dura 5 días y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 días. En algunos modos de realización, la administración es una vez al día, la administración continua de la medicación dura 5 días y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 días; seguido de la administración una vez al día durante 5 días y a continuación la retirada durante 2 días; el intervalo de administración continua de esa medicación dura 5 días y a continuación la suspensión de la medicación dura 2 días y se puede repetir varias veces.

30 En algunos modos de realización, el Compuesto I o las composiciones farmacéuticas anteriores se pueden administrar una o más veces al día. En algunos modos de realización, el Compuesto I o la composición farmacéutica anterior se administra una vez al día. En algunos modos de realización, la preparación sólida oral se administra una vez al día.

35 En determinados modos de realización específicos, la administración era oral una vez al día a una dosis de 12 mg durante 2 semanas y suspensión durante 1 semana.

40 Como se usa en el presente documento, "avanzado" se refiere a la estadificación del carcinoma de pulmón no microcítico de acuerdo con el grado de enfermedad y enfermedad concurrente, por ejemplo, está de acuerdo con la clasificación TNM del sistema manual de estadificación del cáncer de pulmón del AJCC para el carcinoma de pulmón no microcítico de estadio III-IV.

45 En algunos modos de realización, el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado es carcinoma de pulmón no microcítico en estadio IIIB-IV.

50 Como se usa en el presente documento, "EGFR" se refiere a un receptor del factor de crecimiento epidérmico.

55 Para los expertos en la materia, "sin mutaciones en EGFR" se refiere en general a que no se detectó ninguna mutación en el gen EGFR de acuerdo con un procedimiento de detección de genes comúnmente usado en el diagnóstico clínico. Las mutaciones en EGFR se pueden detectar de varias maneras, siendo la detección de mutaciones de ADN el procedimiento preferente de detección del estado de EGFR, pudiendo usarse una variedad de procedimientos de detección de mutaciones de ADN para detectar el estado de mutación de EGFR de las células tumorales. Para los pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico, las mutaciones en EGFR más comunes son las deleciones del exón 19 y las mutaciones del exón 21, y la secuenciación directa de ADN de los exones 18-21 (o solo los exones 19 y 21) es una opción razonable.

60 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, las dosificaciones y los intervalos proporcionados en el presente documento se calculan en base al peso molecular de la forma de base libre del compuesto I.

65 En este contexto, la cantidad de compuesto I administrada puede variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la respuesta a la enfermedad, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, la edad y el estado de salud del

paciente. El período de administración se puede determinar en base a la actividad del fármaco, la toxicidad y la tolerancia del paciente.

5 A menos que se indique de otro modo, para los propósitos de esta solicitud, los siguientes términos usados en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben tener el siguiente significado.

"Paciente" se refiere a un mamífero, preferentemente un ser humano.

10 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere al uso del mismo para la preparación de una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y no es indeseable biológicamente o de otro modo e incluye que es aceptable para el uso de fármacos para humanos.

15 Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero sin limitarse a, sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.;

20 O un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido caproico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, etilalquido, piruvato, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido bencílico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico,

ácido p-toluenosulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido t-butilacético, ácido dodecilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido naftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y similares.

25 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa que el compuesto se administra a un ser humano para el tratamiento de la enfermedad en cantidad suficiente para lograr el control de la enfermedad.

"Tratamiento" significa cualquier administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto e incluye:

30 (1) inhibir la enfermedad en el cuerpo humano que está experimentando o exhibiendo la patología o los síntomas de la enfermedad (es decir, evitar el desarrollo adicional de la patología y/o síntomas), o

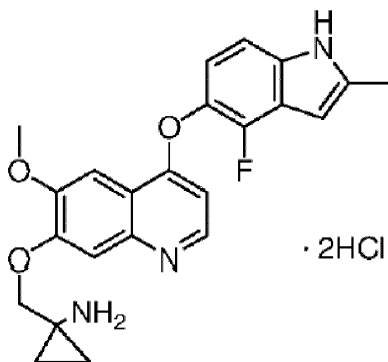
35 (2) mejorar la enfermedad en el cuerpo humano que está experimentando o exhibiendo la patología o los síntomas de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o los síntomas).

40 En este documento, la supervivencia sin progresión P25 se refiere al tiempo en que el 75 % de los pacientes que presentaban la enfermedad no experimentarían progreso de la enfermedad; la supervivencia con progresión P50 se refiere al tiempo en que el 50 % de los pacientes que presentaban la enfermedad no experimentarían progreso de la enfermedad; la supervivencia sin progresión P75 se refiere al tiempo en que el 25 % de los pacientes que presentaban la enfermedad no experimentarían progreso de la enfermedad; la supervivencia sin progresión era el valor medio de la supervivencia sin progresión de los pacientes que participaron en los resultados de las estadísticas.

Los siguientes ejemplos específicos solo ilustran las soluciones técnicas de la presente invención.

45 **Ejemplo 1**

Diclorhidrato de 1-[[[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi-6-metoxiquinolin-7-il]oxi]metil]ciclopropilamina



50 Se preparó 1-[[[4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi-6-metoxiquinolin-7-il]oxi]metil]ciclopropilamina por el procedimiento del Ejemplo 24 en el documento WO2008112407 y, a continuación, en referencia al procedimiento de preparación en "Ejemplos de formación de sales" de la descripción, se preparó el compuesto del título.

Ejemplo 2

Las cápsulas contienen diclorhidrato de 1-[[[4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi-6-metoxiquinolin-7-il]oxi]metil]ciclopropilamina (diclorhidrato del compuesto I).

Ingredientes	cantidad (1000 cápsulas)
diclorhidrato del compuesto I	14,16 g (equivalente a 12 g de compuesto I)
Manitol	89 g
Celulosa microcristalina	138,4 g
Hidroxipropilcelulosa	5,9 g
Estearato de magnesio	0,99 g

El diclorhidrato del compuesto I se pulverizó y se tamizó con un tamiz de malla 80 y, a continuación, se mezcló con manitol e hidroxipropilcelulosa uniformemente, se añadió la cantidad prescrita de celulosa microcristalina posteriormente, se mezcló uniformemente y se tamizó con un tamiz de 0,8 mm; finalmente, se añadió la cantidad prescrita de estearato de magnesio y se mezcló homogéneamente, la mezcla obtenida se usó para rellenar cápsulas.

Ejemplo 3

Se realizaron ensayos aleatorizados, con enmascaramiento doble, controlados con placebo en pacientes con lesiones medibles que se diagnosticaron patológicamente como carcinoma de pulmón no microcítico, que habían recibido tratamiento de segunda línea o de línea superior, o aquellos que eran intolerantes al tratamiento mencionado anteriormente, y que habían sido tratados con otros fármacos citotóxicos, radioterapia o cirugía durante más de cuatro semanas. En este estudio, la eficacia de las cápsulas de diclorhidrato del compuesto I se evaluó inicialmente frente a placebo en el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico. El criterio principal de la evaluación fue la supervivencia sin progresión (SSP). 117 pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico se inscribieron en este estudio, cuya edad estaba entre 18 y 70.

Entre ellos, 57 pacientes se asignaron al azar al grupo de placebo y 60 pacientes se asignaron al azar al grupo de diclorhidrato del compuesto I.

Los pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico elegibles mencionados anteriormente se trataron con diclorhidrato de compuesto I/placebo para ensayos clínicos. Se les administró 12 mg/0 mg de compuesto I/placebo individualmente una vez al día durante dos semanas consecutivas, seguidas de una semana de descanso de la administración, a saber, el período de un régimen de ciclo era de tres semanas (21 días); aquellos que no eran elegibles para tratamiento continuo o cuya enfermedad era enfermedad progresiva (EP) de acuerdo con la reevaluación se excluyeron de la administración de medicación.

Resultados: Un total de 117 pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico se inscribieron en el estudio, incluyendo 57 pacientes asignados al azar al grupo de placebo y 60 pacientes asignados al azar al grupo de diclorhidrato del compuesto I. 43 pacientes del grupo de placebo y 30 pacientes del grupo de diclorhidrato del compuesto I participaron en las estadísticas de datos, el resto de los pacientes que abandonaron o fueron excluidos del estudio o que todavía estaban en seguimiento no se incluyeron en las estadísticas. Los resultados se muestran en la tabla a continuación:

Factor de estratificación	Grupo	Número de pacientes	supervivencia sin progresión (SSP, mes)			
			P25	P50	P75	Media
edad > 60	Placebo	11	0,67	1,38	4,17	2,48
	diclorhidrato del compuesto I	8	2,83	6,40	8,30	5,84
edad ≤ 60	Placebo	32	0,67	0,83	2,73	1,91
	diclorhidrato del compuesto I	24	2,77	4,30	6,17	4,48

Los resultados anteriores mostraron que el diclorhidrato del compuesto I podía prolongar significativamente la supervivencia sin progresión en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico.

Ejemplo 4

Se realizaron ensayos aleatorizados, con enmascaramiento doble, controlados con placebo en pacientes con lesiones medibles que se diagnosticaron patológicamente como adenocarcinoma de pulmón, que habían recibido tratamiento de segunda línea o de línea superior, o aquellos que eran intolerantes al tratamiento mencionado anteriormente, y que habían sido tratados con otros fármacos citotóxicos, radioterapia o cirugía durante más de cuatro semanas. En este estudio, la eficacia de las cápsulas de diclorhidrato del compuesto I se evaluó inicialmente frente a placebo en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de pulmón. El criterio principal de la evaluación fue la supervivencia sin

progresión (SSP). 104 pacientes con adenocarcinoma de pulmón se inscribieron en este estudio, cuya edad estaba entre 18 y 70. Entre ellos, 50 pacientes se asignaron al azar al grupo de placebo y 54 pacientes se asignaron al azar al grupo de diclorhidrato del compuesto I.

5 Los pacientes de adenocarcinoma de pulmón elegibles mencionados anteriormente se trataron con diclorhidrato de compuesto I/placebo para ensayos clínicos. Se les administró 12 mg/0 mg de compuesto I/placebo individualmente una vez al día durante dos semanas consecutivas, seguidas de una semana de descanso de la administración, a saber, el período de un régimen de ciclo era de tres semanas (21 días); aquellos que no eran elegibles para tratamiento continuo o cuya enfermedad era enfermedad progresiva (EP) de acuerdo con la reevaluación se excluyeron de la administración de medicación.

15 Resultados: Un total de 104 pacientes con adenocarcinoma de pulmón se inscribieron en el estudio, incluyendo 50 pacientes asignados al azar al grupo de placebo y 54 pacientes asignados al azar al grupo de diclorhidrato del compuesto I. 37 pacientes del grupo de placebo y 30 pacientes del grupo de diclorhidrato del compuesto I participaron en las estadísticas de datos, el resto de los pacientes que abandonaron o fueron excluidos del estudio o que todavía estaban en seguimiento no se incluyeron en las estadísticas. Los resultados se muestran en la tabla a continuación:

Grupo	Número de pacientes	supervivencia sin progresión (SSP, mes)			
		P25	P50	P75	Media
Placebo	37	0,67	1,23	2,87	2,18
diclorhidrato del compuesto I	30	2,77	4,33	6,87	4,77

20 Los resultados anteriores mostraron que el diclorhidrato del compuesto I podía prolongar significativamente la supervivencia sin progresión en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

Ejemplo 5

A) Anamnesis

25 Mujer, 45 años, nacida el 11 de enero de 1968, con antecedentes de hiperlipidemia y sin antecedentes de tabaquismo. El 6 de enero de 2011, la biopsia con cepillo bronquial mostró una alta probabilidad de carcinoma no microcítico, adenocarcinoma; combinada con hallazgos de imágenes, se logró el diagnóstico clínico: adenocarcinoma de pulmón inferior derecho, metástasis pleural derecha, metástasis pulmonar bilateral, metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos y metástasis cerebral (T4N2M1b, estadio IV). Desde el 20 de enero de 2011 hasta el 1 de abril de 2011, se le administró un régimen combinado de pemetrexed/cisplatino durante 4 ciclos de tratamiento, la mejor respuesta global fue EE (enfermedad estable). Se le administró erlotinib del 5 de mayo de 2011 al 30 de mayo de 2012, la mejor respuesta global fue RP (respuesta parcial); desde el 4 de junio de 2012 hasta el 18 de agosto de 2012, se repitió el régimen de combinación de docetaxel/nedaplatino durante 4 ciclos, la mejor respuesta global fue EE (enfermedad estable). Se le administró erlotinib del 3 de diciembre de 2012 al 3 de agosto de 2013, la mejor respuesta global fue EE (enfermedad estable). Del 13 de mayo de 2013 al 10 de agosto de 2013, se repitió el régimen de combinación de gemcitabina/carboplatino durante 5 ciclos, la mejor respuesta global fue RP (respuesta parcial).

40 Desde el 3 de septiembre de 2013, la cápsula de diclorhidrato del compuesto I se tomó por vía oral a 12 mg una vez al día con ciclos de tratamiento repetidos (el tratamiento administrado durante dos semanas consecutivas seguido de una semana de descanso es un ciclo de tratamiento).

B) Valoración de la respuesta al tratamiento y las toxicidades

45 Las toxicidades del tratamiento se valoraron a las 4 semanas de seguimiento, y el número de células sanguíneas y la bioquímica de la sangre se analizaron cada dos o tres semanas, la respuesta al tratamiento también se valoró en base a exploración por TAC.

C) Resultados de la exploración por TAC

50 Después del tratamiento con diclorhidrato del compuesto I durante 6 semanas, la suma del diámetro más largo de las dos lesiones medibles se redujo de 45,7 mm a 31,43 mm (reducción del 31,22 %), a continuación se redujo a 26 mm (reducción del 43,1 %) cuando se trató consecutivamente durante diez ciclos de tratamiento (210 días); la evaluación de la mejor respuesta global fue RP (respuesta parcial).

D) Tolerancia

60 En general, el tratamiento con diclorhidrato del compuesto I se toleró bien, y los análisis sanguíneos de rutina, incluyendo la cantidad de células sanguíneas, no se alteraron significativamente.

Ejemplo 6

A) Anamnesis

5 Una mujer jubilada de 67 años que fumó durante 30 años (20 cigarrillos/día) se sometió a una resección de adenoma tiroideo hace 10 años. La biopsia con cepillo bronquial anterior mostró carcinoma no microcítico, con alta probabilidad de adenocarcinoma; combinada con hallazgos de imágenes, se logró el diagnóstico clínico: adenocarcinoma de pulmón del lóbulo superior izquierdo, metástasis pulmonar bilateral, metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos, metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares bilaterales (T4N3M1a, estadio IV), acompañado de infarto lagunar múltiple, derrame pericárdico, colangiolitiasis y otras enfermedades. Desde el 1 de agosto de 2013 hasta el 1 de septiembre de 2013, se le administró un ciclo de tratamiento de régimen TP (paclitaxel/cisplatino), aunque el resultado clínico era insatisfactorio, el régimen de quimioterapia se modificó posteriormente. Desde el 26 de diciembre de 2013 hasta el 15 de enero de 2014, se le administró el régimen GP (gemcitabina/cisplatino) durante un ciclo de tratamiento, aún con resultados clínicos insatisfactorios. El 20 de enero de 2014 se le administraron comprimidos de clorhidrato de icotinib de 125 mg por vía oral tres veces al día, con resultado clínico desconocido. El 27 de febrero de 2014, la exploración por TAC mostró que existían varias lesiones en partes del cuerpo, incluyendo pulmón bilateral, hilio de ganglio linfático pulmonar izquierdo, ganglio linfático supraclavicular bilateral y ganglio linfático mediastínico, en las que el diámetro más largo de la lesión en el segmento anterior del lóbulo pulmonar superior izquierdo era de 37 mm, y el diámetro más corto de la lesión en el ganglio linfático mediastínico era de 21 mm. Las pruebas de marcadores tumorales mostraron que el nivel de CEA era de hasta 107,41 ng/ml, que no está dentro del intervalo normal.

Desde el 28 de febrero de 2014, se tomó la cápsula de diclorhidrato del compuesto I por vía oral a 12 mg una vez al día con ciclos de tratamiento repetidos (el tratamiento administrado durante dos semanas consecutivas seguido de una semana de descanso es un ciclo de tratamiento).

B) Resultados de la exploración por TAC

Después del tratamiento con diclorhidrato del compuesto I, la suma del diámetro más largo de las lesiones diana se redujo considerablemente. Antes de someterse al tratamiento, la suma del diámetro de dos lesiones diana medibles era de 58 mm (el segmento anterior del lóbulo pulmonar superior izquierdo de 37 mm, el ganglio linfático mediastínico de 21 mm) y se redujo a 36 mm después de la administración durante tres semanas, es decir, se redujo en un 37,9 % (el segmento anterior del lóbulo pulmonar superior izquierdo 18 mm, el ganglio linfático mediastínico 18 mm); a continuación, se redujo a 29 mm cuando la administración se realizó durante seis semanas, es decir, se redujo en un 50 % (el segmento anterior del lóbulo pulmonar superior izquierdo 14 mm, el ganglio linfático mediastínico 15 mm); y se redujo a 26 mm después de la administración durante nueve semanas, es decir, se redujo en un 55,2 % (segmento anterior del lóbulo pulmonar superior izquierdo 10 mm, el ganglio linfático mediastínico 16 mm); a continuación, permaneció en 26 mm cuando la administración se realizó durante doce semanas, es decir, se redujo en un 55,2 % (segmento anterior del lóbulo pulmonar superior izquierdo 10 mm y el ganglio linfático mediastínico 16 mm); y se redujo a 25 mm, es decir, se redujo en un 56,9 % después de la administración durante 15 semanas (segmento anterior del lóbulo pulmonar superior izquierdo 10 mm, las lesiones de los ganglios linfáticos mediastínicos 15 mm). No se observó progresión de lesiones no diana ni nuevas lesiones. Hasta el 4 de diciembre de 2014, el diclorhidrato del compuesto I se había administrado durante 279 días, y el tratamiento continuó durante el decimocuarto ciclo de tratamiento, mientras se observaba una respuesta sostenida contra el tumor y un buen rendimiento clínico del tratamiento.

C) Tolerancia

En general, el tratamiento con diclorhidrato del compuesto I se toleró bien. Los cambios en los análisis de sangre no fueron significativos. No hubo toxicidad cardíaca relacionada con el fármaco durante el tratamiento.

Ejemplo 7

El 2 de junio de 2014, a una paciente de 62 años de edad se le encontró cáncer del pulmón izquierdo, metástasis pulmonar, metástasis doble hiliar y de mediastino, metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares derechos mediante exploración por TAC, la TCE sugería metástasis óseas y la IRM craneal sugería transferencia de lóbulo frontal izquierdo. Se diagnosticó como carcinoma de pulmón no microcítico por punción pulmonar guiada por TAC. El gen de fusión EML4-ALK no tenía mutación, el gen EGFR no tenía mutación por detección génica.

Desde el 9 de junio de 2014 hasta el 25 de septiembre de 2014, la paciente recibió tratamiento con quimioterapia de cisplatino y pemetrexed durante 6 ciclos, y el mejor resultado de eficacia fue RP. Durante el tratamiento, la paciente tuvo reacciones gastrointestinales de grado II, sin supresión de la médula ósea. Desde el 17 de octubre de 2014 hasta el 1 de noviembre de 2014 en el momento del alta, la paciente recibió tratamiento con cápsulas de Ti guio durante 2 semanas y tuvo alivio de la tos y opresión leve en el pecho. El 27 de enero de 2015 se encontró progresión de la enfermedad en una revisión. Desde el 31 de enero de 2015 hasta el 21 de junio de 2015, la paciente recibió tratamiento con icotinib combinado con quimioterapia de docetaxel durante 6 ciclos, y el mejor resultado de eficacia fue EE. El 8 de julio de 2015, la paciente participó en el estudio clínico de cápsulas de diclorhidrato del compuesto I, y el mismo día comenzó el tratamiento con cápsulas de diclorhidrato del compuesto I en un plan de ciclo de una dosis de 12 mg

una vez al día y administración continua de la medicación durante 2 semanas y a continuación suspensión de la medicación durante 1 semana.

El 29 de julio de 2015, los pacientes recibieron tratamiento durante 1 ciclo, y la TAC potenciada sugería que existía lóbulo superior izquierdo del pulmón con inflamación obstructiva, doble desplazamiento pulmonar, engrosamiento del espacio entre el lóbulo inferior de los pulmones, metástasis de ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos izquierdos, metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares derechos y una probable metástasis pleural lateral doble, y en parte mejoró, y en parte no cambió significativamente. La evaluación de la mejor eficacia alcanzada dio RP de acuerdo con RECIST1.1.

El 20 de agosto de 2015, la TAC potenciada de la cabeza de la paciente sugería que los nódulos del lóbulo temporal izquierdo eran ligeramente más pequeños que el valor de referencia.

El 12 de noviembre de 2015, la TAC potenciada sugería que la afección se había controlado y la eficacia aún era RP. Hasta la fecha de la solicitud, la paciente podía tolerar las reacciones adversas y continuaba recibiendo tratamiento.

Ejemplo 8

En marzo de 2013, a un hombre de 62 años se le diagnosticó carcinoma de células escamosas de carcinoma de pulmón no microcítico mediante punción pulmonar guiada por TAC y la IRM craneal sugería transferencia del lóbulo frontal izquierdo. El gen de fusión EML4-ALK no tenía mutación, el gen EGFR no tenía mutación por detección génica.

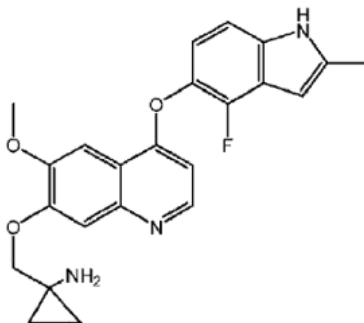
Desde el 26 de marzo de 2013 hasta el 5 de junio de 2013, el paciente recibió tratamiento con quimioterapia de cisplatino y gemcitabina durante 4 ciclos, y el mejor resultado de eficacia fue EE. Después del final de la quimioterapia, recibió tratamiento con radioterapia local del pulmón durante 1 ciclo, durante el cual las reacciones adversas fueron leves. Desde el 9 de septiembre de 2013 hasta el 6 de octubre de 2013, el paciente recibió tratamiento con quimioterapia de cisplatino y gemcitabina durante 2 ciclos. En diciembre de 2013, se encontró progresión de la enfermedad mediante revisión por TAC. Desde el 24 de marzo de 2014, el paciente recibió tratamiento con quimioterapia de docetaxel durante 1 ciclo. Después de la quimioterapia, aparecieron supresión de la médula ósea, infección oral y neumonía y la afección mejoró después del tratamiento sintomático. El 10 de diciembre de 2014, el TAC de revisión sugería que: 1. la sombra en los tejidos blandos de la placa trasera superior derecha se había incrementado con respecto a anteriormente; 2. ambos pulmones tenían múltiples bullas pulmonares, que habían cambiado poco respecto a anteriormente; 3. ambos pulmones tenían inflamación, cuyo alcance era menor que antes; 4. la clavícula izquierda, el mediastino y el hilio derecho tenían múltiples ganglios linfáticos, que eran ligeramente más grandes que antes. Del 7 de enero de 2015 al 29 de enero de 2015, se administraron gemcitabina y nedaplatino (NDP) y apareció supresión de la médula ósea de grado III después de la quimioterapia, que se recuperó después de procurar la elevación de los leucocitos. El 4 de marzo de 2015, el TAC de revisión sugería que la masa pulmonar derecha se había incrementado con respecto a anteriormente. El 6 de marzo de 2015, el paciente recibió tratamiento oral con Tiggió. El 27 de mayo de 2015, el TAC de revisión sugería progreso. El 2 de junio de 2015, el diagnóstico de patología sugería un carcinoma pobremente diferenciado (pulmón derecho) después de radioterapia y quimioterapia para el carcinoma de células escamosas del pulmón derecho.

Desde el 4 de junio de 2015, el paciente recibió el tratamiento con cápsulas de diclorhidrato del compuesto I en un plan de ciclo de una dosis de 12 mg una vez al día y administración continua de la medicación durante 2 semanas y a continuación suspensión de la medicación durante 1 semana. El 25 de junio de 2015, el paciente recibió tratamiento durante 1 ciclo, y la TAC potenciada sugería bultos de densidad de tejidos blandos hiliares derechos, que eran un poco más pequeños que anteriormente; la clavícula izquierda, el mediastino y el hilio derecho tenían múltiples ganglios linfáticos; ambos pulmones tenían inflamación, que había cambiado poco respecto a anteriormente; ambos pulmones tenían múltiples bullas pulmonares, que habían cambiado poco respecto a anteriormente; la evaluación de la eficacia alcanzada dio EE de acuerdo con RECIST1.1, y el total de las lesiones diana era de 66 mm, que se reducía en 10 mm con respecto al valor de referencia.

El 15 de julio de 2015, la TAC potenciada del paciente sugería bultos de densidad de tejidos blandos hiliares derechos, que eran ligeramente más pequeños que antes. La suma de las lesiones diana era de 63 mm; el 8 de septiembre de 2015, la TAC potenciada sugería que las lesiones se habían reducido adicionalmente y la suma de las lesiones diana era de 57 mm; el 16 de octubre de 2015, la TAC potenciada sugería que las lesiones se redujeron, la suma de las lesiones diana era de 56 mm, con escaso cambio respecto a anteriormente. Hasta la fecha de solicitud, el paciente podía tolerar las reacciones adversas y continuaba recibiendo tratamiento.

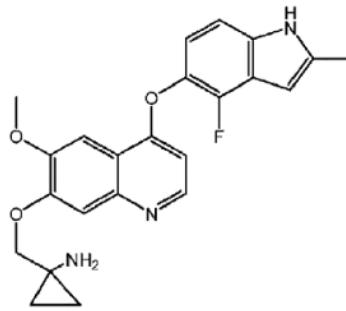
REIVINDICACIONES

1. Un Compuesto I que tiene la siguiente fórmula estructural:



Compuesto I

- 5
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico, en el que el Compuesto I se administra a intervalos en los que la proporción entre el número de días en el período de dosificación y en el período de retirada es de 2:0,5 a 2.
- 10
2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el carcinoma de pulmón no microcítico es un carcinoma de pulmón no microcítico sin mutaciones en EGFR o un adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones en EGFR.
- 15
3. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que el Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a intervalos en los que la proporción entre el número de días en el período de dosificación y en el período de retirada es de 2:0,5 a 1.
- 20
4. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que el Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra durante 2 semanas y a continuación se suspende durante 2 semanas, o el Compuesto I se administra continuamente durante 2 semanas y a continuación se suspende durante 1 semana, o el Compuesto I se administra continuamente durante 5 días y a continuación se suspende durante 2 días.
- 25
5. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que la dosis diaria del Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 3 mg a 30 mg.
- 30
6. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en el que el Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por una vía seleccionada del grupo que consiste en oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, intranasal, inhalativa, vaginal, intraocular, tópica, subcutánea, adiposa, intraarticular e intratecal.
- 35
7. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en el que el Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una o más veces al día.
8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la administración es oral una vez al día a una dosis de 12 mg durante 2 semanas y se suspende durante 1 semana.
- 40
9. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende una sal monohidrato del Compuesto I.
10. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho Compuesto I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende una sal diclorhidrato del Compuesto I.
- 45
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula estructural del Compuesto I



Compuesto I

5 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un carcinoma de pulmón no microcítico, en el que el Compuesto I se administra a intervalos en los que la proporción entre el número de días en el período de dosificación y en el período de retirada es de 2:0,5 a 2.

10 **12.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el carcinoma de pulmón no microcítico es carcinoma de pulmón no microcítico sin mutaciones en EGFR o carcinoma de pulmón no microcítico avanzado o carcinoma de pulmón no microcítico metastásico.

15 **13.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 11-12, en la que dicha composición farmacéutica se administra a través de una vía seleccionada del grupo que consiste en oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, intranasal, inhalativa, vaginal, intraocular, tópica, subcutánea, adiposa, intraarticular e intratecal.

14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 13, en la que dicha composición es un comprimido, una cápsula, un polvo, un gránulo, una píldora de goteo, una pasta o un polvo.