

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 506**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/52** (2006.01)  
**A61K 35/12** (2015.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2015 PCT/JP2015/001676**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15146159**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2015 E 15768602 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3122360**

54 Título: **Agente profiláctico y/o agente terapéutico para el linfoma difuso de células B grandes**

30 Prioridad:

**25.03.2014 JP 2014061413**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2021**

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)**  
**1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIZAWA, TOSHIO y**  
**KOZAKI, RYOHEI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 806 506 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

Agente profiláctico y/o agente terapéutico para el linfoma difuso de células B grandes

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un agente profiláctico y/o a un agente terapéutico para el linfoma difuso de células  $\beta$  grandes de células tipo B activadas. El agente para su uso es 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, una sal de la misma, un solvato de la misma o un N-óxido de la misma, (en lo sucesivo en el presente documento, puede abreviarse como presente compuesto).

**[Antecedentes de la técnica]**

La tirosina quinasa de Bruton (en lo sucesivo en el presente documento, abreviada como "Btk") pertenece a la familia de quinazas Tec, que son tirosina quinazas no receptoras y se expresan selectivamente en las líneas de células B y mielocitos. La Btk juega un papel importante en la transducción de señales en las células B y es un factor que contribuye a la supervivencia, la diferenciación, la proliferación y la activación de células B. La señalización en células B a través del receptor de antígeno de células B (BCR) induce una amplia gama de respuestas biológicas y la transducción de señal anormal aquí provoca la activación anormal de las células B y la formación de autoanticuerpos patogénicos. Se cree que Btk forma un enlace en las rutas de transducción de señales mediadas por BCR en las células B. En los últimos años, se han realizado pruebas clínicas de un inhibidor de Btk dirigido a diversos linfomas no Hodgkinianos de células B y, por ejemplo, se ha informado que Ibrutinib muestra eficacia en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (en lo sucesivo en el presente documento, puede abreviarse como DLBCL) (véase el 54<sup>o</sup> American society of hematology (ASH), sesión: 623, programa n.º: 686, "The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study", resumen, 2012).

El DLBCL se clasifica aproximadamente en dos clases de células tipo B activadas (ABC) y células tipo B del centro germinal (GCB) dependiendo de la diferencia en el perfil de expresión génica de las mismas, y se sabe que las primeras (en lo sucesivo en el presente documento, pueden abreviarse como ABC-DLBCL) es de mal pronóstico en comparación con este último (en lo sucesivo en el presente documento, puede abreviarse como GCB-DLBCL) (véase Nature, Vol. 403, páginas 503-511, 2000). Incluso cuando se realiza un tratamiento que utiliza métodos de tratamiento convencionales para el linfoma de células B, tales como radiación, agentes anticáncer, preparaciones biológicas tales como Rituxan o trasplante de células madre hematopoyéticas, particularmente los pacientes con ABC-DLBCL muestran resistencia al tratamiento (refractario) o pueden mostrar repetidamente recurrencia, y por lo tanto, se ha deseado un fármaco que pueda lograr la remisión completa de ABC-DLBCL.

Además, en ABC-DLBCL, la mutación también se observa en genes relacionados con la ruta de señalización de células B NF $\kappa$ , tales como CD79B y MYD88. CD79B es una proteína de membrana que forma un complejo proteico de un receptor de células B junto con CD79A e inmunoglobulina específica de antígeno. Se sabe que cuando hay mutación CD79B, la señalización de NP $\kappa$ B se activa constantemente; sin embargo, entre los pacientes ABC-DLBCL, la frecuencia de los mismos es meramente del 20 al 30 %. Por lo tanto, también se ha deseado un agente que pueda mostrar eficacia en el tratamiento con ABC-DLBCL independientemente de la presencia o ausencia de la mutación CD79B.

Por otro lado, se ha informado que ONO-4059, que es el mismo inhibidor de Btk, está sujeto a un ensayo clínico en diversos subtipos de linfomas no Hodgkinianos de células B incluyendo el linfoma de células del manto y ABC-DLBCL (véase el 55<sup>o</sup> American society of hematology (ASH), sesión: 624, programa n.º: 4397, "A Phase I Study Of The Oral Btk Inhibitor ONO-4059 In Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma", resumen, 2013, American Society of Clinical Oncology (ASCO), reunión anual 2014, programa n.º: 8553, "The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor ONO-4059: Promising Single Agent Activity in Patients with Relapsed and Refractory Non-GCB-DLBCL", resumen). Se ha descrito que el presente compuesto es eficaz en el tratamiento con DLBCL (véanse los documentos WO 2011/152351 y WO 2013/081016), pero ambos documentos de la técnica anterior no describen ni sugieren que el presente compuesto muestre un efecto prominente sobre qué subtipo de B- linfoma no Hodgkiniano de células en comparación con otros agentes.

Yasuhiro, et al: "ONO-4059, a novel oral Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor that demonstrates potent pharmacological activity through (P-Btk) inhibition in addition to effective anti-tumour activity in a TMD-8 (BLB-CL) xenograph model"; Cancer Research & 103<sup>o</sup> Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 31 de marzo-04 de abril de 2012, vol.73, describe la efectividad del inhibidor de Btk ONO-4059.

Naylor et al, Cancer Research, 2011, 71, 2643-2653 describe la línea celular CD79B mutada usada en Yasuhiro, et al.

**[Sumario de la invención]**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un medicamento que muestre un efecto más notable en el

tratamiento del linfoma difuso de células B grandes activadas CD79B de tipo silvestre (ABC-CLBCL) que el inhibidor de Btk existente, y es excelente en seguridad.

Esto es, la presente invención se refiere a:

- 5 [1] 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, una sal de la misma, un solvato de la misma o un N-óxido de la misma, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes de tipo B activadas CD79B de tipo silvestre en un ser humano, y
- 10 [2] 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, una sal de la misma, un solvato de la misma o un N-óxido de la misma, para su uso de acuerdo con [1], por administración oral a una dosis de 20 a 600 mg por día.

15 La presente invención puede proporcionar un medicamento que muestra un efecto notable en el tratamiento del linfoma de células B activadas CD79B de tipo silvestre (ABC-DLBCL), entre otros, en el tratamiento de ABC-DLBCL que se desarrolla en un paciente con antecedentes genéticos de tipo silvestre CD79B, y es excelente en seguridad.

**[Descripción de las realizaciones]**

20 La presente invención se refiere a un uso de clorhidrato de 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona. Este compuesto se describe en el documento WO 2013/081016.

25 En la presente invención, los ejemplos de la sal del presente compuesto incluyen sales con metales alcalinos (potasio, sodio y similares), sales con metales alcalinotérreos (calcio, magnesio y similares), sal de amonio, sales con aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina y similares) y sales de adición de ácido (sales de ácido inorgánico (clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato y similares) y sales de ácido orgánico (acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato y similares)).

30 En la presente invención, Los ejemplos del solvato del presente compuesto incluyen solvatos con agua o disolventes de alcohol (por ejemplo, etanol).

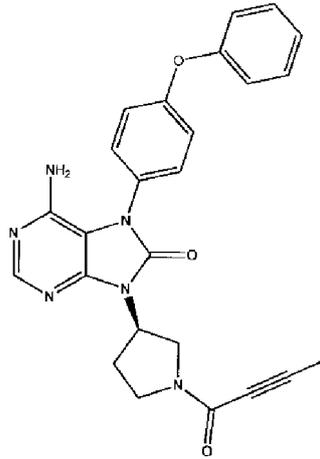
35 En la presente invención, el cuerpo de N-óxido del presente compuesto tiene un átomo de nitrógeno que se oxida. Como alternativa, el cuerpo de N-óxido del presente compuesto puede ser las sales de metales alcalinos (alcalinotérreos), la sal de amonio, las sales de aminas orgánicas o las sales de adición de ácido.

40 La cantidad eficaz del presente compuesto variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del sujeto que se va a tratar. La cantidad eficaz puede incluir un intervalo de cantidades. Una cantidad farmacéuticamente eficaz incluye cantidades de un agente que son eficaces cuando se combinan con otros agentes. Algunos ejemplos de cantidades farmacéuticamente eficaces para el compuesto clorhidrato de 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona, incluyen intervalos de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 600 mg por día, incluyendo específicamente cantidades separadas de aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 80 mg,

45 aproximadamente 100 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 570 mg y aproximadamente 600 mg por día en una dosis única o en dosis divididas, tal como dos veces al día, tres veces al día y cuatro veces al día.

50 La invención proporciona un compuesto de fórmula:

[Quím. 10]

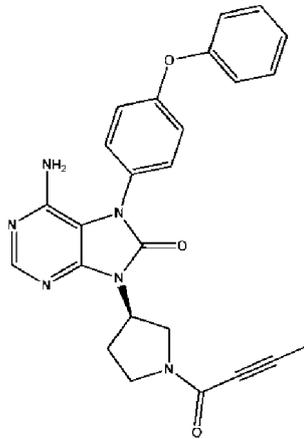


o una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de un linfoma difuso de células B grandes de tipo B activadas CD79B de tipo silvestre en un ser humano.

5 Una realización adicional proporciona clorhidrato de 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona para su uso en la prevención y/o tratamiento de linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas de tipo silvestre CD79B (ABC-CLBCL) en un ser humano.

10 Otra realización proporciona una sal de clorhidrato de un compuesto de fórmula:

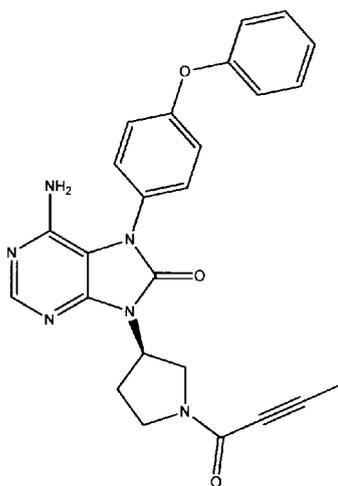
[Quím. 14]



15 o una sal del mismo, un solvato del mismo, un N-óxido del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de un linfoma difuso de células B grandes de tipo B activadas CD79B de tipo silvestre (ABC-CLBCL) por en un ser humano, por administración oral a una dosis de 20 mg a 600 mg del compuesto, o una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo.

20 Se proporciona además un compuesto de fórmula:

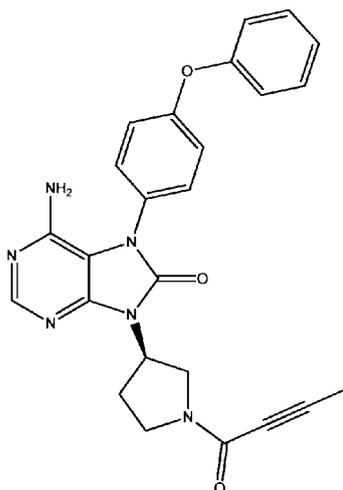
[Quím. 16]



5 o una sal del mismo, un solvato del mismo o un N-óxido del mismo, para su en la prevención y/o el tratamiento de un linfoma difuso de células B grandes de tipo B activadas CD79B de tipo silvestre en un ser humano, por administración oral a una dosis de 20 mg a 600 mg por día.

Una realización adicional proporciona una sal de clorhidrato de un compuesto de fórmula:

10 [Quím. 17]



15 para su en la prevención y/o el tratamiento de un linfoma difuso de células B grandes de tipo B activadas CD79B de tipo silvestre en un ser humano.

En la presente invención, el término "previniendo" (o "prevenir" o "prevención") se refiere a la inhibición de, o la disminución en la aparición o gravedad de, un síntoma, trastorno, afección o enfermedad o la disminución en el riesgo de adquirir un síntoma, trastorno, afección o enfermedad o sus síntomas asociados.

20 El linfoma maligno incluye linfomas no Hodgkinianos (NHL), entre los cuales son particularmente adecuados los linfomas no Hodgkinianos de células B. Ejemplos de los mismos incluyen el linfoma de Burkitt, linfoma relacionado con SIDA, linfoma de células B de la zona marginal (linfoma nodal de células B de la zona marginal, linfoma de células B de la zona marginal extranodal y linfoma de células B de la zona marginal esplénica), linfoma difuso de células B grandes, linfoma de efusión primaria, granulomatosis linfomatoide, linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfoplasmacítica/macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmacitoma, linfoma de células del manto, linfoma mediastinal de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes y leucemia de células pilosas.

30 Los ejemplos del linfoma difuso de células B grandes incluyen el linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas y el linfoma difuso de células B grandes de tipo células B centrales germinales, y es preferible el linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas.

En la presente invención, el linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas incluye linfomas difusos de células B grandes de tipo células B activadas recurrentes y refractarios.

5 En la presente invención, el linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas recurrente significa un paciente que alcanzó la Respuesta Completa (CR), Respuesta Completa, sin confirmar (CRu), CR con recuperación incompleta de médula ósea (CRi) o respuesta parcial (PR) durante 6 meses o más después del último tratamiento de linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas y para quienes se reconoció el avance patológico, como se define en los Ejemplos más adelante.

10 En la presente invención, el linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas refractario significa un paciente que no pudo alcanzar la RC, CRu, Cri o PR después del último tratamiento de linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas o un paciente que adquirió CR, CRu, CRi o PR en menos de 6 meses después del último tratamiento, pero para quienes se reconoció el avance patológico, como se define en los Ejemplos más adelante.

15 En la presente invención, el linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas incluye el linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas que se ha desarrollado en un paciente con antecedentes de CD79B de tipo silvestre.

20 En la presente invención, el linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas CD79B de tipo silvestre significa linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas que se ha desarrollado en un paciente con antecedentes génicos de CD79B de tipo silvestre.

25 En la presente invención, ejemplos de la dosis del presente compuesto incluyen un intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 600 mg por día, específicamente, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 570 mg y aproximadamente 600 mg por día.

30 En la presente invención, el presente compuesto ha mostrado un efecto terapéutico sobre el linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas recurrente o refractario que se desarrolló en un paciente que ya había recibido un tratamiento convencional para el NHL y, por lo tanto, también puede usarse para prevenir la reaparición de la enfermedad.

35 En la presente invención, Los ejemplos del método de tratamiento que pueden usarse en combinación con el presente compuesto incluyen terapia farmacológica con otros agentes anticáncer, un método de trasplante de células madre hematopoyéticas y radioterapia.

40 En la presente invención, Los ejemplos de los otros agentes anticáncer usados en la terapia farmacológica incluyen un fármaco alquilante, un antimetabolito, un antibiótico anticáncer, un fármaco alcaloide vegetal, un fármaco hormonal, un compuesto de platino, un anticuerpo anti-CD20, un inhibidor del proteasoma, un inhibidor beta de la proteína quinasa C (PKC), un inhibidor de la quinasa IκB (IKK), un inhibidor de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K), un inhibidor del linfoma 2 de células B (Bcl-2), una diana de mamífero de inhibidor de rapamicina (mTOR), un inhibidor de la quinasa Aurora, un inhibidor de la tirosina quinasa del bazo (Syk), un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC), un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (CDK), un inhibidor de Janus quinasa 2 (JAK 2), un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK), un inhibidor del factor-la inducible por hipoxia (HIF-1α), un inhibidor del protooncogen B-Raf (B-RAF), un inhibidor de la quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinositiado (PDK1), un inhibidor de la quinasa 1 tipo polo (PLK), un inhibidor de la enzima activadora de nedd8 (NEA), un inhibidor de la proteína protooncogénica pim-1 (PIM), un inhibidor del receptor Axl de tirosina quinasa (AXL), un potenciador del inhibidor de zeste homólogo 2 (EZH2), inhibidor de la proteína de choque térmico (HSP), bromodominio que contiene 4 (BRD4) inhibidor, linfoma quinasa anaplásica (ALK) quinasa, inhibidor de protooncogen abl (ABL) y similares.

55 Los ejemplos del fármaco alquilante incluyen clorhidrato de mostaza-N-óxido de nitrógeno, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, melfalán, tiotepa, carbocuna, busulfán, clorhidrato de nimustina, dacarbazina, ranimustina, carmustina, estreptozotocina, trietilen melamina, mitomicina C y similares.

60 Los ejemplos del antimetabolito incluyen metotrexato, mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, capecitabina, dacarbazina, tegafur, tegafur uracilo, carmofur, doxifluridina, citarabina, encitabina, tegafur gimestat otastat potasio, clorhidrato de gemcitabina, ocfosfato de citarabina, clorhidrato de procarbazina, hidroxycarbamida y similares.

65 Los ejemplos del antibiótico anticáncer incluyen actinomicina D, mitomicina C, clorhidrato de daunarrubicina, clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de aclaurubicina, neocarzinostatina, clorhidrato de pirarrubicina, epirubicina (clorhidrato), clorhidrato de idarrubicina, cromomicina A3, bleomicina (clorhidrato), sulfato de peplomicina, terarrubicina, estimalámero de zinostatina, mitramicina y similares.

Los ejemplos del fármaco alcaloide vegetal incluyen sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina,

## ES 2 806 506 T3

clorhidrato de irinotecán, etopósido, flutamida, tartrato de vinorelbina, docetaxel hidrato, paclitaxel. y similares.

Los ejemplos del fármaco hormonal incluyen estramustina fosfato sodio, mepitiostano, epitioestanol, acetato de goserelina, fosfestrol (fosfato de dietilstilbestrol), citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, clorhidrato de fadrozol hidratado, acetato de medroxiprogesterona, bicalutamida, acetato de leuprorelina, anastrozol, exemestano y similares.

Los ejemplos del compuesto de platino incluyen carboplatino, cisplatino, nedaplatino y similares.

Los ejemplos del anticuerpo anti-CD20 incluyen rituximab, ibritumomab, ocrelizumab, ofatumumab, tositumomab y similares.

Los ejemplos del inhibidor del proteasoma incluyen bortezomib, carfilzomib, NPI-0052 y similares.

Los ejemplos del inhibidor beta de PKC incluyen enzastaurina, sotrastaurina, BHA536, LY33351 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de IKK incluyen AFN700, MLN120B y similares.

Los ejemplos del inhibidor de PI3K incluyen CAL-101, IPI-145, PI103 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de Bcl-2 incluyen navitoclax (ABT-263), ABT-737, ABT-199, AT-101, obatoclax y similares.

Los ejemplos del inhibidor de mTOR incluyen everolimus, rapamicina (sirolimus), temsirolimus y similares.

Los ejemplos del inhibidor de la quinasa Aurora incluyen alisertib, AT9283, MLN8237, AZD1152 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de Syk incluyen fostamatinib, R406 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de HDAC incluyen ácido suberoilánilida-hidroxámico (SAHA), romidepsina, vorinostat, panobinostat, entinostat, ácido valproico, tricostatina A (TSA) y similares.

Los ejemplos del inhibidor de CDK incluyen dinaciclib, palbociclib (PD-0332911) y similares.

Los ejemplos del inhibidor de JAK2 incluyen fedratinib, ruxolitinib, baricitinib, tasocitinib, SB1518, AT9283 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de MEK incluyen trametinib, AZD6244 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de HIF-1 $\alpha$  incluyen PX-478 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de B-RAF incluyen vemurafenib y similares.

Los ejemplos del inhibidor de PDK-1 incluyen BX-192 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de PLK incluyen BI-6227, GSK-461364 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de NAE incluyen MLN-4924 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de PIM incluyen AZD-1208 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de AXL incluyen BGB-324, ASP2215 y similares.

Los ejemplos del inhibidor EZH2 incluyen GSK-342 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de HSP incluyen NYP-AUY-922 y similares.

Los ejemplos del inhibidor BRD4 incluyen CPI-203 y similares.

Los ejemplos del inhibidor de ALK incluyen crizotinib, alectinib, ceritinib y similares.

Los ejemplos del inhibidor ABL incluyen imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y similares.

En la presente invención, los ejemplos de los otros agentes anticáncer usados en la terapia farmacológica incluyen L-asparaginasa, acetato de octreotida, porfímero sódico, acetato de mitoxantrona, ácido fólnico, lenalidomida y similares.

Los ejemplos del otro inhibidor de Btk incluyen Ibrutinib (PCI-32765), CC-292 (AVL-292), HM-71224, ACP-196, SNS-062 y similares.

En la presente invención, El método de trasplante de células madre hematopoyéticas incluye el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas y el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Cuando se realiza un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, siendo obvio para una persona experta en la materia, si el HLA de un donante que dona una célula madre es compatible o no se determina según el tipo de antígeno leucocitario humano (HLA) de un paciente.

En la presente invención, el trasplante de células madre hematopoyéticas también puede clasificarse según la célula madre hematopoyética que se vaya a utilizar, e incluye, por ejemplo, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre de sangre periférica y trasplante de sangre del cordón umbilical.

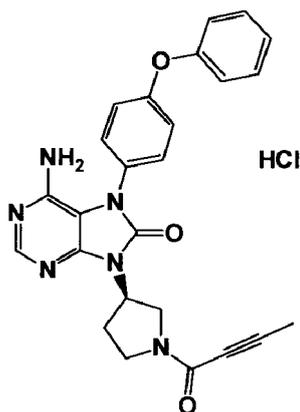
En la presente invención, la radioterapia incluye radiación externa y radiación interna. La radiación externa también se llama radioterapia de haz externo (EBRT). Un aparato para su uso en la radiación externa no está particularmente limitado en la medida en que se use para el tratamiento del linfoma maligno, y ejemplos de los mismos incluyen linac, linac, microtron y betatron.

En la presente invención, la radiación interna también se llama Braquiterapia (BH). Específicamente, algunos ejemplos de los mismos incluyen un método para sellar un radioisótopo en un recipiente que tiene forma de tubo, aguja, alambre, particulado o similares, y usando el producto resultante como fuente de radiación, un método para administrar un radioisótopo en forma de un medicamento como una cápsula, una inyección o similar, o un método para administrar un denominado cuerpo marcado en el que un anticuerpo tal como un anticuerpo anti-CD20 usado en el tratamiento del linfoma maligno se une con un radioisótopo. El radioisótopo usado en el presente documento no está particularmente limitado en la medida en que se usa en el tratamiento del linfoma maligno, y los ejemplos del mismo incluyen radio, itrio 90, indio 113, cesio 137, iridio 192, oro 198, yodo 123, yodo 131 y estroncio 89.

En la presente invención, un método de tratamiento que puede usarse en combinación con el presente compuesto puede aplicarse simultáneamente con la administración del presente compuesto, o puede aplicarse en diferentes momentos. Cuando el método de tratamiento que puede usarse en conjunto se aplica en diferentes momentos, puede aplicarse antes o después de la administración del presente compuesto.

En la presente invención, el presente compuesto se describe en los ejemplos de trabajo del documento WO 2011/152351 y el documento WO 2013/081016 y es preferentemente 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona o clorhidrato de 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenilo)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona. Los ejemplos del presente compuesto incluyen en particular preferentemente clorhidrato de 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona y este es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural.

[Quím. 18]



[Isómeros]

El presente compuesto abarca todos los isómeros, salvo que se indique específicamente otra cosa. Por ejemplo, los grupos alquilo incluyen grupos alquilo lineales y grupos alquilo ramificados. Por otra parte, todos los siguientes están incluidos en el presente compuesto: isómeros geométricos (configuración E, Configuración Z, configuración cis, configuración trans) para dobles enlaces, anillos y anillos condensados; isómeros ópticos debido a, por ejemplo, la presencia de un átomo de carbono asimétrico (configuraciones R y S, posiciones  $\alpha$  y  $\beta$ , enantiómeros, diastereómeros); formas ópticamente activas que exhiben rotación óptica (configuraciones D, L, d, y l); formas polares generadas por separación cromatográfica (formas de alta polaridad, formas de baja polaridad); compuestos de equilibrio; isómeros rotacionales; mezclas de los mismos en cualquier proporción; y mezclas racémicas. El presente compuesto también abarca todos los isómeros que surgen debido a los tautómeros.

Además, un isómero óptico en el presente compuesto puede incluir no solo isómeros ópticos 100 % puros, sino también otros isómeros ópticos a menos del 50 %.

- 5 En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, y como está claro para una persona experta en la materia, el símbolo

[Quím. 19]



10

representa la posición  $\alpha$ , posición  $\beta$  o una mezcla de los mismos en cualquier proporción.

[Método para producir el presente compuesto]

15

El presente compuesto puede producirse modificando y combinando adecuadamente el método descrito en el documento WO 2011/152351, el método descrito en el documento WO 2013/081016, métodos conocidos, por ejemplo, el método descrito en Comprehensive Organic Transformation: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) o similares.

20

[Toxicidad]

El presente compuesto tiene una toxicidad suficientemente baja y puede usarse de forma segura como medicamento.

25

El presente compuesto se administra habitualmente de forma sistémica o local en una forma oral o parenteral. Los ejemplos de la preparación oral incluyen líquidos para administración oral (por ejemplo, elixires, jarabes, preparaciones basadas en agua farmacéuticamente aceptables, suspensiones y emulsiones) y sólidos para administración oral (por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y comprimidos de desintegración oral), píldoras, cápsulas (Incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de gelatina y microcápsulas), polvos, gránulos y pastillas para chupar). Algunos ejemplos de las preparaciones parenterales incluyen soluciones (por ejemplo, inyectables (por ejemplo, inyectables subcutáneos, inyectables intravenosos, inyectables intramusculares, inyectables intraperitoneales y preparaciones por goteo), gotas para los ojos (por ejemplo, gotas para los ojos acuosas (por ejemplo, gotas acuosas para los ojos, suspensiones acuosas para colirio, colirios viscosos y colirios solubilizados) y colirios no acuosos (por ejemplo, colirios no acuosos y suspensiones de colirios no acuosos)), tópicos (por ejemplo pomadas (por ejemplo pomadas oftálmicas)) y gotas para los oídos). Estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada tales como preparaciones de liberación rápida y preparaciones de liberación sostenida. Estas preparaciones pueden producirse por métodos conocidos, por ejemplo, mediante los métodos descritos en la Farmacopea Japonesa.

30

35

40

Los líquidos para administración oral como preparaciones orales pueden producirse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando componentes eficaces en un diluyente de uso común (por ejemplo, agua purificada, etanol, o una mezcla de los mismos). Estos líquidos también pueden contener, por ejemplo, un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un edulcorante, un aroma, una fragancia, un conservante, un tampón y similares.

45

Los sólidos para administración oral como preparaciones orales se formulan en preparaciones, por ejemplo, mezclando componentes eficaces con un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina y almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y metaluminosilicato de magnesio), un disgregante (por ejemplo, glicolato de calcio y celulosa), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un estabilizante, un adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico y ácido aspártico) y similares de acuerdo con métodos convencionales. Según sea necesario, el revestimiento puede realizarse con un agente de revestimiento (por ejemplo, azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa y ftalato de hidroxipropil metil celulosa) y puede emplearse un revestimiento de dos o más capas.

50

55

Los tópicos como preparaciones parenterales se producen mediante un método conocido o una formulación de uso común. Por ejemplo, Se produce una pomada incorporando o fundiendo componentes eficaces en una base. La base de pomada se selecciona de bases de pomada conocidas o una base de pomada de uso común. Por ejemplo, bases de pomadas seleccionadas de ácidos grasos superiores y ésteres de ácidos grasos superiores (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ésteres de adipato, ésteres de miristato, ésteres de palmitato, ésteres de estearato, y ésteres de oleato), ceras (por ejemplo, cera de abeja, cera de ballena y cerasina), tensoactivos (por ejemplo, ésteres de alquil éter fosfato polioxitileno), alcoholes superiores (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico y alcohol cetoesterílico), aceites de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (por

60

ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, y parafina líquida), glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y macrogol), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, y aceite de trementina), aceites animales (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano y escualeno), agua, promotores de absorción y antiirritantes se usan solos o se mezclan dos o más tipos de los mismos. La base de la pomada puede contener además un humectante, un conservante, un estabilizante, un antioxidante, un agente aromatizante y similares.

Los inyectables como preparaciones parenterales abarcan soluciones, suspensiones y emulsiones así como inyectables sólidos usados por disolución o suspensión en un disolvente en el momento del uso. Por ejemplo, se usan los inyectables en los cuales los componentes eficaces se disuelven, se suspenden o se emulsionan en un disolvente. Como el disolvente, por ejemplo, se usan agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes tales como etanol y una combinación de los mismos. Los inyectables puede contener también un estabilizante, un adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico y polisorbato 80 (marca comercial registrada)), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente calmante, un tampón, un conservante y similares. Los inyectables se esterilizan en la etapa final o se producen mediante procesamiento aséptico. Los inyectables también pueden producirse como una forma sólida estéril, por ejemplo, un producto liofilizado, y puede usarse después de la disolución en agua destilada para inyección u otro disolvente, que es estéril o se esteriliza antes de su uso.

Para usar el presente compuesto, o para usar el presente compuesto y el método de tratamiento que se usará en combinación con el presente compuesto para el fin anterior, el presente compuesto generalmente se administra sistémicamente o localmente en forma oral o parenteral (en el caso de radiación externa, exposición a radiación). La dosis es diferente dependiendo de la edad, el peso, el síntoma, el efecto terapéutico, el método de administración, el tiempo de tratamiento y similares y el presente compuesto generalmente se administra a un adulto por vía oral en el intervalo de 1 ng a 1000 mg de una a varias veces por día, o se administra por vía parenteral a un adulto en el intervalo de 0,1 ng a 100 mg de una a varias veces por día, o se administra por vía intravenosa de forma continua en el intervalo de 1 hora a 24 horas por día. Por supuesto, ya que la dosis varía dependiendo de varias condiciones como se describe anteriormente, pueden producirse casos en los que una cantidad inferior a los niveles de dosificación anteriores es suficiente o en los que se requiere administración mientras se exceden estos intervalos. Cuando se aplica radiación externa, por lo general, se adopta un programa de tratamiento para tratar el linfoma maligno, y un ejemplo del programa de tratamiento incluye un programa en el que la radiación fraccionada se realiza a un nivel de dosis de aproximadamente 1,8 a 2,0 gris (Gy) por día durante un período de aproximadamente 4 a 5 días en una semana durante un período de 1 a 6 semanas, en donde se irradian aproximadamente de 10 a 80 Gy como una dosis total.

### 35 [Ejemplos]

La presente invención se describirá detalladamente a continuación por medio de ejemplos, pero la invención no se limita de este modo.

#### 40 **Ejemplo 1: efecto terapéutico del presente compuesto en pacientes ABC-DLBCL**

Se realizó un ensayo clínico mediante una prueba multicéntrica no aleatoria de marcador abierto mediante la administración de clorhidrato de 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purina-8-ona, el presente compuesto, como monoterapia a un paciente ABC-DLBCL.

45 [Sujeto a administrarse]

Entre los pacientes que ya habían recibido tratamiento, quien había sido diagnosticado como un linfoma no Hodgkiniano, para quienes el orden de tratamiento de mayor preferencia no estaba presente, y que cayeron bajo la siguiente definición de "recurrente" o "refractario", los pacientes que cumplían las siguientes condiciones ingresaron.

50 Recurrente: Pacientes que obtuvieron respuesta completa (CR), Respuesta Completa, sin confirmar (CRu), CR con recuperación incompleta de médula ósea (CRi) o respuesta parcial (PR) durante 6 meses o más después del último tratamiento de linfoma no Hodgkiniano y para quienes se reconoció el avance patológico.

55 Refractario: Pacientes que no pudieron alcanzar la CR, CRu, CRi o PR después del último tratamiento del linfoma no Hodgkiniano o pacientes que adquirieron CR, CRu, CRi o PR en menos de 6 meses después del último tratamiento, pero para quienes se reconoció el avance patológico.

60 Condición: Dos o más tratamientos de NHL ya han fallado.

[Calendario de administración]

65 Se administró una dosis fija del presente compuesto por vía oral una vez al día, con un ciclo de tratamiento durante 28 días en 3 pacientes por una cohorte. El programa fue tal que este ciclo se llevó a cabo hasta 6 ciclos, y podría extenderse al máximo a 24 ciclos. En la primera cohorte, todos los pacientes fueron administrados a una dosis fija de

20 mg del presente compuesto. Cuando no hubo toxicidad, la dosis se aumentó gradualmente en un aumento que no excedió el 100 % hasta que se observó la toxicidad asociada con el presente compuesto. Un ejemplo del programa de administración se muestra en la siguiente tabla.

5

[Tabla 1]

Cohorte	Dosis	Tasa de aumento gradual
1	20 mg	-
2	40 mg	100 %
3	80 mg	100 %
4	160 mg	100 %
5	320 mg	100 %
6	480 mg	50 %
7	570 mg	20 %

[Determinación de carcinoma]

10 Con respecto a los pacientes con NHL que ingresaron bajo las condiciones anteriores, se llevó a cabo un método inmunohistoquímico o perfil de expresión génica de acuerdo con un método convencional usando una muestra de diagnóstico obtenida mediante biopsia de tejido que extirpa una parte del ganglio linfático afectado, de modo que los pacientes afectados con ABC-DLBCL fueron extraídos.

[Artículos de evaluación]

15 Los elementos principales de evaluación fueron seguridad, tolerancia y toxicidad limitante de la dosis (DLT). Estos artículos se evaluaron mediante la manifestación de eventos adversos, examen físico, prueba clínica, signo vital y cardiógrafo. Además, la intensidad del evento adverso se determinó utilizando la versión 4.0 de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute.

20 Los artículos de evaluación secundaria fueron Tasa de respuesta general (ORR), Tasa de respuesta completa (CR, CRu, CRi), Tasa de respuesta parcial (PR), Supervivencia libre de progresión (SLP), Supervivencia general (OS), Duración de la respuesta, Evento de supervivencia libre (EFS), Farmacocinética (PK) y Farmacodinámica (PD). Además, las evaluaciones de CR, CRu y PR se realizaron haciendo referencia a los criterios de evaluación descritos en Journal of Clinical Oncology, Vol. 17, N.º 4, páginas 1244-1253, 1999.

25

Resultados

30 Se reconoció una disminución en la inflamación de los ganglios linfáticos en 6 de 8 pacientes ABC-DLBCL en el primer ciclo de administración del presente compuesto. Además, el presente compuesto se administró por la cohorte 4 (160 mg) o la cohorte 5 (520 mg) del programa de administración, y como resultado, la ORR fue del 75 % (6 casos PR (el valor medio de disminución de los ganglios linfáticos fue del 81,5 %) y 2 casos de progresión de la enfermedad en 8 casos). Además, la alta tolerancia se confirmó en 13 pacientes ABC-DLBCL a los que se les había administrado el presente compuesto. El evento adverso asociado al presente compuesto se confirmó en 5 casos de 13 casos, y entre ellos, 2 casos del evento adverso fueron eventos clasificados en el grado 3 de acuerdo con CACTE (reacción al fármaco y linfopenia). Además, un evento relacionado con el sangrado tales como el sangrado intracraneal, no se consideró en absoluto como el evento adverso.

35

[Análisis genético]

40 Se obtuvieron muestras de tumor de biopsia de pacientes ABC-DLBCL antes de la administración del presente compuesto. A partir de las muestras, el ADN genómico se extrajo por método convencional, y la presencia o ausencia de mutación CD79B se confirmó de acuerdo con el método descrito en Nature, N.º 463, páginas 88-92, 2010. Como resultado, se vio que, entre los 8 pacientes ABC-DLBCL, los 7 pacientes evaluables tenían antecedentes génicos de tipo silvestre CD79B.

45

**Ejemplo comparativo 1: efecto terapéutico del compuesto comparativo en pacientes ABC-DLBCL**

50 Como un ejemplo comparativo, el resultado del ensayo clínico de PCI-32765, (Nombre general: Ibrutinib, en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto comparativo) un inhibidor de Btk, que tiene la misma actividad farmacológica que la del presente compuesto se cita como sigue en la presente memoria descriptiva a partir de la descripción de la 54ª American society of hematology (ASH), sesión: 623, programa n.º: 686, "The Bruton's Tyrosine

Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study", resumen, 2012.

5 [Método]

10 El compuesto comparativo se administró por vía oral a pacientes recurrentes o refractarios de DLBCL a una dosis de 560 mg una vez al día. Usando una matriz Affymetrix, se llevó a cabo el perfil de expresión génica de un tejido de biopsia embebido en parafina fijada con formalina para identificar un subtipo (ABC, GCB, clasificación imposible) de DLBCL. Usando la secuenciación de Sanger, se identificó la mutación CD79B. Un elemento de evaluación primario fue ORR, y la evaluación de la respuesta se realizó utilizando los Criterios del Grupo de Trabajo Internacional para el NHL.

15 Resultados

20 Se registraron setenta pacientes, y entre ellos, el número de pacientes con ABC-DLBCL fue de 29. El compuesto comparativo se administró a los pacientes ABC-DLBCL por dosis única (560 mg) y, como resultado, ORR fue del 40 % (10 casos en 25 casos, esto es, CR fue del 8 % (2 casos en 25 casos) y PR fue del 32 % (8 casos en 25 casos) como desgloses de los 10 casos). Cuatro casos en 29 casos fueron pacientes para quienes la respuesta no pudo ser evaluada. Entre ellos, el número de pacientes para los que se pudo confirmar la presencia o ausencia de la mutación CD79B fue de 24 y en los pacientes con mutación CD79B, la ORR de los mismos fue del 60 % (3 casos en 5 casos) y en los pacientes con CD79B de tipo silvestre, la ORR de los mismos fue del 37 % (7 casos en 19 casos).

25 A partir de los resultados anteriores, la eficacia en los pacientes ABC-DLBCL fue tal que la tasa de respuesta global (ORR) de los mismos fue del 75 % en el presente compuesto, mientras que la ORR de los mismos fue del 40 % en el compuesto comparativo. Además, la efectividad en los pacientes ABC-DLBCL con CD79B de tipo silvestre fue tal que la tasa de respuesta global (ORR) del mismo fue del 85 % (6 casos en 7 casos) en el presente compuesto, mientras que la ORR de los mismos fue del 37 % en el compuesto comparativo.

30 Por lo tanto, se vio que el presente compuesto exhibe un efecto terapéutico más notable en pacientes ABC-DLBCL, entre otros, pacientes ABC-DLBCL que tienen antecedentes génicos de CD79B de tipo silvestre que el compuesto comparativo, aunque el compuesto comparativo es un compuesto que tiene la misma actividad farmacológica (inhibición de Btk).

35 Además, dado que el presente compuesto también exhibió el efecto terapéutico de ABC-DLBCL en pacientes que ya habían recibido tratamiento convencional de NHL, también puede exhibir un efecto terapéutico en casos no válidos de ABC-DLBCL en otros agentes anticáncer definidos en la presente invención, incluyendo otros inhibidores de Btk.

40 El presente compuesto puede proporcionar un medicamento que puede ejercer efecto en el tratamiento de ABC-DLBCL, independientemente de la presencia o ausencia de mutación CD79B, que se reconoce en un paciente con ABC-DLBCL.

**REIVINDICACIONES**

1. 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, una sal de la misma, un solvato de la misma o un N-óxido de la misma, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes de tipo B activadas CD79B de tipo silvestre en un ser humano.
2. 6-amino-9-[(3R)-1-(2-butinoil)-3-pirrolidinil]-7-(4-fenoxifenil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, una sal de la misma, un solvato de la misma o un N-óxido de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, por administración oral a una dosis de 20 a 600 mg por día.