(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 609 767**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2010 PCT/EP2010/065149**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO2011054620**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2010 E 10768448 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2488178**

(54) Título: **Combinaciones de un inhibidor de PI3K y un inhibidor de MEK**

(30) Prioridad:

12.10.2009 US 250852 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2017

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

BELVIN, MARCIA;
CHAN, IRIS T.;
FRIEDMAN, LORI;
HOEFLICH, KLAUS P.;
PRESCOTT, JOHN y
WALLIN, JEFFREY

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 609 767 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

Combinaciones de un inhibidor de PI3K y un inhibidor de MEK

La invención se refiere a una combinación de un inhibidor de fosfatidil-inositol 3-quinasa (PI 3-quinasa o PI3K) y un inhibidor de proteína quinasa activada por mitógeno (MEK) indicada en la presente memoria para la utilización en el tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.

La cascada de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) transduce múltiples señales proliferativas y de diferenciación dentro de las células tumorales. Se han identificado cuatro rutas de MAPK: la quinasa regulada por una señal extracelular (ERK), la quinasa c-Jun NH_2-terminal(JNK), la quinasa p38 y ERK5 (Johnson y Lapadat, Science 298(5600):1911-2, 2002). Diferentes señales extracelulares pueden estimular una o más de dichas rutas.

La ruta RAS/RAF/MAPK/ERK desempeña un papel importante en la mediación del crecimiento y diferenciación celulares en respuesta a numerosas señales extracelulares. Ras-GTP activa la Raf quinasa, que a su vez activa la ruta MEK/ERK y controla la proliferación celular (Downward, Nat. Rev. Cancer 3(1):11-22, 2003). Para regular la proliferación celular, las ERK activadas se translocan al núcleo y regulan la expresión génica a través de la activación de varios factores de transcripción clave. La regulación anormal de la ruta RAS/RAF/MEK/ERK contribuye a una proliferación incontrolada, invasión, metástasis, angiogénesis y menos apoptosis.

Se esperaría que los inhibidores de MEK fuesen los más eficaces en tumores que son altamente dependientes de señales proliferativas de la ruta de señalización RAS/RAF/MEK/ERK. La mutación y/o la sobreexpresión del RFCE, así como las mutaciones en los oncogenes KRAS, NRAS y BRAF activan dicha ruta en muchos cánceres. RAS se encuentra mutado en aproximadamente el 30% de todos los tumores sólidos (Wellcome Trust Sanger Institute, base de datos COSMIC). Se encuentran mutaciones KRAS oncogénicas con una elevada incidencia en el adenocarcinoma pancreático (90%), en el adenocarcinoma colorrectal (30% a 50%) y en el cáncer pulmonar de células no pequeñas (30%) (Johnson et al., Nature 410:1111-1116, 2001). Las mutaciones somáticas activadoras en el oncogén B-RAF (por ejemplo B-RAF^{V600E}) han sido identificadas en varias neoplasias malignas, con la incidencia más alta en el melanoma maligno (60% a 80%), el cáncer de tiroides papilar (35% a 70%), el cáncer colorrectal (aproximadamente 10%) y en cáncer endometrial (10% a 20%). Las células de cáncer transformadas por B-RAF^{V600E} son excepcionalmente sensibles a la inhibición de MEK. Por lo tanto, los inhibidores de MEK podrían presentar una utilidad clínica particular en el melanoma y en otros tumores que incluyen la mutación -$BRAF^{V600E}$ (Solit, Nature 441:424-30, 2006).

La ruta de señalización de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) es un efector posterior importante de las receptor tirosina quinasas que estimulan la proliferación celular, estimulan la supervivencia e inhiben la apoptosis, tal como el factor de crecimiento epidérmico humano (REH2), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) y el receptor del factor de crecimiento similar a insulina 1. La regulación anormal de dicha ruta de señalización central se ha identificado en un gran número de tipos de cáncer, produciendo a través de una diversidad de mecanismos. La ruta se encuentra activada constitutivamente por la pérdida del supresor tumoral fosfatasa y el homólogo de la tensina (PTEN), una fosfatasa que contrarresta la actividad de quinasa de PI3K en muchos tipos tumorales (Li et al., Science 275:1943-7, 1997; Steck et al., Nat. Genet. 15:356-62, 1997). AKT, una diana posterior de PI3K, se encuentra sobreexpresada en algunos tipos tumorales (Staal, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84(14):5034-7, 1987; Cheng et al., Proc Nat Acad Sci USA 89(19):9267-71, 1992; Bella-cosa et al., Int. J. Cancer 64(4):280-5, 1995) y se ha demostrado que es transformante (Aoki et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 95(25):14950-5, 1998). Las mutaciones activadoras de PI3K-α, que pertenece a la familia de PI3K clase IA, se han observado en varios tipos tumorales diferentes (Bachman et al., Cancer Biol. Ther. 3:772-5, 2004; Samuels et al., Science 304:554, 2004).

Dichas mutaciones activadoras se ha demostrado que inducen el crecimiento e invasión en las células de cáncer, efectos que resultan anulados por los inhibidores de PI3K. Conjuntamente, dichos datos proporcionan un fuerte argumento para desarrollar inhibidores de la señalización por la ruta de PI3K como estrategia terapéutica para el cáncer humano.

El documento nº WO2007/129161 se refiere a las tienopirimidinas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, que presentan actividad como inhibidores de PI3K con selectividad para el subtipo P110 y pueden utilizarse para tratar enfermedades y trastornos que surgen por el crecimiento celular, función o comportamiento anormales, en particular los asociados a la PI3 quinasa, tal como el cáncer, los trastornos inmunológicos, las enfermedades cardiovasculares, la infección vírica, la inflamación, los trastornos metabólicos/endocrinos y los trastornos neurológicos.

El documento nº WO 2008/070740 se refiere a compuestos, estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que resultan útiles para modular la

actividad de las lípido quinasas, incluyendo PI3K, y para tratar trastornos tales como cáncer mediado por las lípido quinasas.

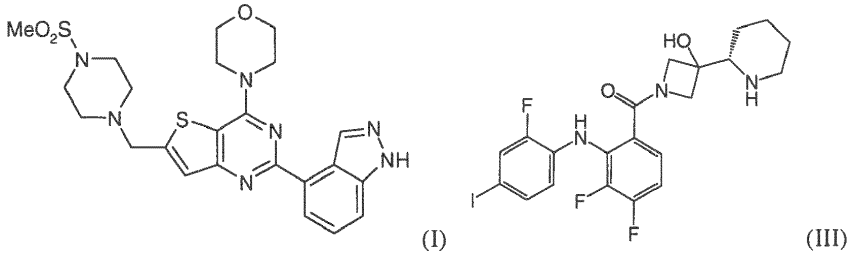
El documento nº WO 2007/044515 se refiere a compuestos y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichos compuestos son inhibidores de MEK y resultan útiles en el tratamiento de las enfermedades proliferativas, tales como el cáncer. Muchos cánceres (por ejemplo el melanoma, los cánceres colorrectal, pancreático, ovárico, CPCNP y de tiroides) presentan una frecuencia elevada y solapante de mutaciones oncogénicas que activan las rutas tanto de RAS como de PI3K. Además, en las células tumorales, la inhibición de una ruta activada puede resultar en la activación de la otra; por lo tanto, la inhibición de ambas rutas, de RAS y de PI3K, representa una nueva estrategia anticáncer. De esta manera, la inhibición combinada de MEK y PI3K es un enfoque excitante al tratamiento de los cánceres.

La invención se refiere a composiciones de 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazín-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidín-4-il)morfolina (I), también conocida como GDC-0941 (documentos nº US 2008/0076768 y nº WO 2006/046031), que inhiben la PI3K, y un inhibidor de MEK indicado en la presente memoria para la utilización en el tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.

La invención se refiere además a composiciones de I y un inhibidor de MEK, en el que el inhibidor es [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil]-((S)-3-hidroxi-3-piperidín-2-il-azetidín-1-il)-metanona, también conocida como GDC-0973/XL-518 (III).

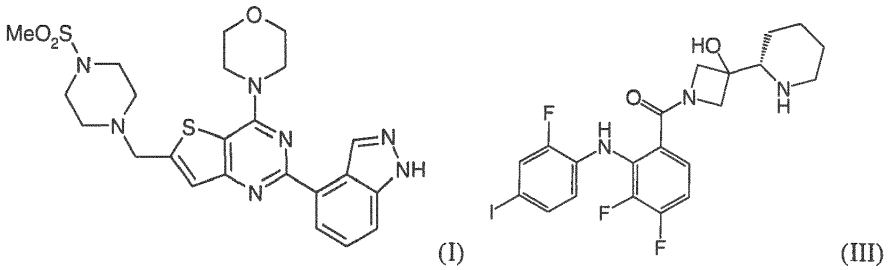
La invención se refiere además a dosis de I y III que pueden utilizarse en terapia de combinación y regímenes de administración útiles para la práctica de la terapia de combinación con I y III.

La invención se refiere a una combinación terapéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de III,



para la utilización en el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos en un mamífero como formulación combinada o mediante alternancia.

La invención se refiere a una formulación terapéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de III



para la utilización en el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos en un mamífero como formulación combinada o mediante alternancia.

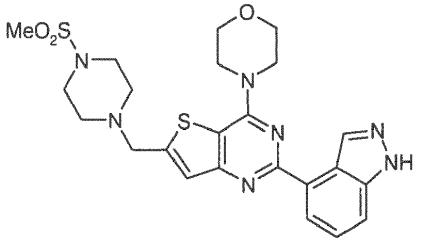
En una realización, la invención se refiere a la formulación terapéutica para la utilización según lo anteriormente expuesto, en la que en dicho paciente se administran concurrentemente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de I y 20 mg, 40 mg o 60 mg de III.

En una realización, la invención se refiere a la formulación terapéutica para la utilización según lo anteriormente

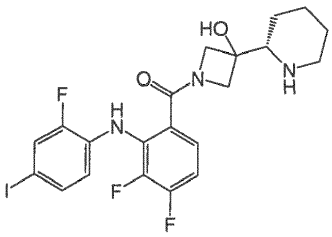
expuesto, en la que en dicho paciente se administra un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto de fórmula III, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula III durante 21 días consecutivos y ningún compuesto de fórmula I o III durante los siguientes 7 días consecutivos.

En una realización, la invención se refiere a la formulación terapéutica para la utilización según lo anteriormente expuesto, en la que en dicho paciente se administra un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto de fórmula III, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula III durante 14 días consecutivos y ningún compuesto de fórmula I o III durante los siguientes 14 días consecutivos.

En una realización, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto de fórmula III:



(I)



(III)

en la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.

La figura 1 muestra la sinergia in vitro observada con GDC-0941 y GDC-0973. Se representó gráficamente el índice combinación (IC) de GDC-0941 y GDC-0973 en un panel de líneas celulares de melanoma y de CPCNP. Cada punto representa una sola línea celular. Según el método de Chou y Talalay (Adv. Enz. Regul. 22:27-55, 1984), un índice de combinación <0,3 indica sinergia fuerte y un índice de combinación <0,7 indica sinergia.

La figura 2 muestra la combinación de GDC-0973 y GDC-0941 en el modelo de xenoinjerto mutante NCI-H2122 (CPCNP, K-Ras^{G12C}). Se inocularon células NCI-H2122 (10X10^6 en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) + Matrigel) en ratones desnudos (nu/nu) y se dejó que los tumores se estableciesen hasta un volumen promedio de ~240 mm^3. A continuación se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos, líneas discontinuas pequeñas, n=10), GDC-0941 (50 mg/kg, QD, PO; cajas medio rellenas, líneas discontinuas, n=5), GDC-973 (5 mg/kg, QD, PO; triángulos negros, líneas discontinuas grandes, n=5), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros, líneas continuas, n=5). Se realizaron mediciones con calibrador de los tumores de los animales y del peso corporal cada 3-4 días durante todo el estudio y se calcularon los volúmenes tumorales (VT = [L x (W^2)]/2) y se representaron gráficamente +/- SEM. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) de cada grupo de tratamiento respecto al control de vehículo. Se llevaron a cabo pruebas t de Student con los datos del día 21 para determinar la significancia a partir del valor de p.

La figura 3 muestra la combinación de GDC-0973 y GDC-0941 en el modelo de xenoinjerto mutante A2058 (melanoma, B-Raf^{V600E}, PTEN^{null}). Se inocularon células A2058 (10X10^6 en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) + Matrigel) en ratones desnudos (nu/nu) y se dejó que los tumores se estableciesen hasta un volumen promedio de ~190 mm^3. (A) A continuación se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos, líneas discontinuas pequeñas, n=7), GDC-0941 (30 mg/kg, QD, PO; cajas medio rellenas, líneas discontinuas, n=7), GDC-973 (6 mg/kg, QD, PO; triángulos negros, líneas discontinuas grandes, n=7), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros, líneas continuas, n=7). (B) A continuación se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos, líneas discontinuas pequeñas, n=7), GDC-0941 (100 mg/kg, QD, PO; cajas medio rellenas, líneas discontinuas, n=7), GDC-973 (10 mg/kg, QD, PO; triángulos negros, líneas discontinuas grandes, n=7), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros, líneas continuas, n=7). Se realizaron mediciones con calibrador de los tumores de los animales y del peso corporal cada 3-4 días durante todo el estudio y se calcularon los volúmenes tumorales (VT = [L x (W^2)]/2) y se representaron gráficamente +/- SEM. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) de cada grupo de tratamiento respecto al control de vehículo. Se llevaron a cabo pruebas t de Student con los datos del día 21 para determinar la significancia a partir del valor de p.

La figura 4 muestra la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 en (A) el modelo de xenoinjerto FaDu (carcinoma de células escamosas hipofaríngeo). (A) A continuación se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos), GDC-0941 (100 mg/kg, QD, PO; triángulos negros), GDC-973 (5 mg/kg, QD, PO; cuadrados negros) o

la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros, líneas continuas, n=7). (B) el modelo Xenograph de SKOV-4 (ovárico). A continuación se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos), GDC-0941 (100 mg/kg, QD, PO; triángulos negros), GDC-0973 (5 mg/kg, QD, PO; cuadrados negros) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros). Se realizaron mediciones con calibrador de los tumores de los animales y del peso corporal cada 3-4 días durante todo el estudio y se calcularon los volúmenes tumorales (VT = [L x (W^2)]/2) y se representaron gráficamente +/- SEM. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) de cada grupo de tratamiento respecto al control de vehículo. Se llevaron a cabo pruebas t de Student con los datos del día 21 para determinar la significancia a partir del valor de p.

La figura 5 muestra la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 en (A) el modelo de xenoinjerto MOLM-16 (leucemia mieloide aguda). Se inocularon células A2058 ($10X10^6$ en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) + Matrigel) en ratones desnudos (nu/nu) y se dejó que los tumores se estableciesen hasta un volumen promedio de ~190 mm^3. (A) A continuación se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos), GDC-0941 (100 mg/kg, QD, PO; triángulos negros), GDC-973 (10 mg/kg, QD, PO; cuadrados negros) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros, líneas continuas, n=7). (B) El modelo Xenograph de MX-1 (mama triple negativo). A continuación se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos), GDC-0941 (100 mg/kg, QD, PO; triángulos negros), GDC-0973 (5 mg/kg, QD, PO; cuadrados negros) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros). Se realizaron mediciones con calibrador de los tumores de los animales y del peso corporal cada 3-4 días durante todo el estudio y se calcularon los volúmenes tumorales (VT = [L x (W^2)]/2) y se representaron gráficamente +/- SEM. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) de cada grupo de tratamiento respecto al control de vehículo. Se llevaron a cabo pruebas t de Student con los datos del día 21 para determinar la significancia a partir del valor de p.

Las figuras 6a y 6b muestran los esquemas de administración para la combinación de GDC-0973 y GDC-0941.

A continuación se hace referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas.

Los términos "comprende", "comprendiendo", "incluye", "incluyendo" e "incluyen", utilizados en la presente memoria y en las reivindicaciones pretenden especificar la presencia de las características, números enteros, componentes o etapas indicadas, aunque no excluyen la presencia o la adición de otra u otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en los que el objetivo es prevenir o enlentecer (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el crecimiento, desarrollo o extensión del cáncer. Para los fines de la presente invención, entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen el alivio de los síntomas, la reducción de la extensión de la enfermedad, un estado estabilizado (es decir, que no empeora), el retraso o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad y la remisión (parcial o total), sea detectable o indetectable. Los términos "tratar" y "tratando" también puede referirse a prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Entre los que requieren tratamiento se incluyen los que ya presentan la condición o trastorno, así como aquellos con tendencia a presentar la condición o trastorno o aquellos en los que debe prevenirse la condición o el trastorno.

La expresión "tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos" incluye el melanoma, el cáncer pulmonar de células no pequeñas ("CPCNP"), el cáncer colorrectal, el cáncer pancreático, el cáncer de mama y el cáncer ovárico.

Un "metabolito" es un producto producido mediante el metabolismo en el cuerpo, de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas rutinarias conocidas de la técnica y sus actividades, determinadas utilizando ensayos tales como los descritos en la presente memoria. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, corte enzimático y similares, del compuesto administrado. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la solicitud incluye metabolitos de compuestos de de la invención, incluyendo compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para rendir un producto metabólico del mismo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Entre las sales ejemplares se incluyen sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato

"mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, sales 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier fracción orgánica o inorgánica que estabiliza la carga del compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede presentar más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden presentar múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede presentar uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

En el caso de que el compuesto de la invención sea una base, la sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible de la técnica, por ejemplo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico y ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico. Los ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles o aceptables a partir de los compuestos farmacéuticos básicos se comentan en, por ejemplo, Stahl et al., Camille (editores), Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences 66(1): 1 19, 1977; Gould, International J. of Pharmaceutics 33:201-217, 1986; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry, 1996, Academic Press, New York; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed., 1995, Mack Publishing Co., Easton PA; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C., en su sitio de Internet).

En el caso de que el compuesto de la invención sea un ácido, puede prepararse la sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino-térreo. Entre los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas se incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amonio, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación y/o con los que se trata el mamífero.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo físico de una o más moléculas de solvente y un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención pueden existir en forma no solvatada, así como en formas solvatadas. Entre los ejemplos de solventes que forman solvatos se incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de solvente es de agua. Su asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo la formación de enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvente podrá ser aislado, por ejemplo en el caso de que una o más moléculas de solvente se incorporen en la malla cristalina del sólido cristalino. La preparación de solvatos es generalmente conocida, por ejemplo Caira et al., J. Pharmaceutical Sci. 93(3):601-611, 2004. Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos e hidratos en van Tonder et al., AAPS PharmSciTech. 5(1), artículo 12, 2004, y en Bingham et al., Chem. Commun. 603-604, 2001. Un procedimiento típico no limitativo implica disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del solvente deseado (orgánico o agua, o mezclas de los mismos) a una temperatura más alta que la ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que seguidamente se aíslan mediante métodos estándares. Algunas técnicas analíticas, tales como, por ejemplo, la espectroscopía de I.R., muestra la presencia del solvente (o agua) en los cristales como solvato (o hidrato).

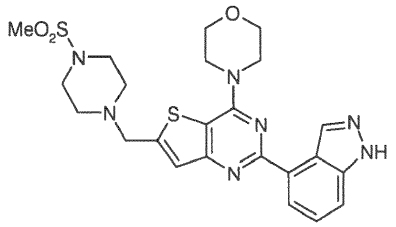
A pesar de los recientes avances en el perfilado de tumores en el ser humano y el diseño de fármacos de molécula pequeña y grande que ha conducido al descubrimiento de terapéuticos dirigidos que alteran el curso de las enfermedades para las que han sido inicialmente desarrollados, la tasa de éxito global de los agentes dirigidos en oncología es, sin embargo, todavía bastante baja, lo que podría explicarse en parte por la heterogeneidad de muchos cánceres, así como las rutas complejas en las que actúan las dianas, que implican múltiples rutas redundantes y una comunicación cruzada entre muchas rutas moleculares.

Un modo de enfocar este problema es tratar los tumores con una combinación de agentes dirigidos, tal como la utilización como diana de tanto la ruta MAPK/ERK como la ruta PI3K/AKT/mTOR. Éstas son rutas que de manera independiente y conjuntamente controlan la proliferación en muchos tumores y resultan habitualmente activados en los tumores por varios sucesos genómicos. Este enfoque presenta un doble beneficio: presenta el potencial de

incrementar la tasa de respuesta tumoral inicial en tumores controlados por múltiples sucesos oncogénicos, así como de reducir las tasas de resistencia adquirida que podrían producirse con cualquiera de los agentes por sí solos. Lo anterior se debe a la inhibición de las rutas activadoras compensatorias, que entonces prolongarían la actividad de la combinación respecto a la actividad observada con cualquiera de los agentes por sí solo. La activación de la ruta de PI3K-AKT se ha relacionado con varios tipos de cáncer (Ward et al., Chem. Biol. 10:207-13, 2003; Cantley, en: The Harvey Lectures, Series 100, 2004-2005. Hoboken: John Wiley and Sons Inc., 2006:103-22). En los tumores comúnmente se encuentran mutaciones activadoras y transformantes en p110α, subunidad de PI3K (Bachman et al., Cancer Biol. Ther. 3:772-5, 2004; Samuels et al., Science 304:554, 2004; Karakas et al., Br. J. Cancer 94:455-9, 2006). Además, la ruta se encuentra activada en muchos tipos de cáncer mediante la señalización de receptor de tirosina quinasa, mutaciones RAS o la pérdida de la fosfatasa PTEN (Cantley, Science 296:1655-7, 2002).

La utilización como diana de cualquiera de dichas rutas individualmente puede atenuar la señalización y se ha demostrado que resulta eficaz en algunos modelos animales (Folkes et al., J. Med. Chem. 51:5522-32, 2008; Hoeflich et al., Clin. Cancer Res. 15(14):4649-4664, 2009). Sin embargo, en muchos tumores, la proliferación y supervivencia celulares están controladas por múltiples rutas efectoras, tales como en tumores con la activación concurrente de las rutas RAS y PI3K, tal como se observa con frecuencia en el melanoma, el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. En estos casos, la utilización como diana de ambas rutas no clínicamente se ha demostrado que resulta significativamente más eficaz que la utilización como diana de una sola de las rutas. Por ejemplo, los inhibidores de MEK y PI3K han demostrado una eficacia en combinación mejorada en modelos de ratón mutante KRAS de cáncer de pulmón o de cáncer de mama en comparación con los agentes individuales (Engelman et al., Nat. Med. 14:1351-6, 2008; Hoeflich et al., Clin. Cancer Res. 15(14):4649-4664, 2009). En la presente memoria y en el documento nº US2009/0098135 los datos no clínicos demuestran la eficacia de la combinación in vitro e in vivo de un inhibidor de MEK y un inhibidor de PI3K. Los modelos no clínicos sugieren que la inhibición de tanto la ruta de PI3K como la de MEK resulta en una eficacia mejorada, en particular en los genotipos mutantes RAF y RAS. Por lo tanto, una combinación de inhibidor de MEK (tal como GDC-0973) y de PI3K (tal como GDC-0941) resulta particularmente beneficiosa en pacientes mutantes RAS/RAF con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.

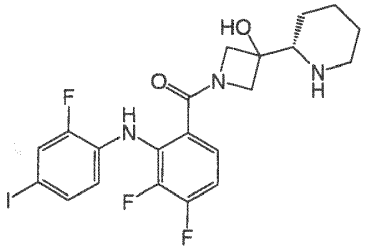
La solicitud se refiere a métodos de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos utilizando 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazín-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidín-4-il)morfolina (I), también conocida como GDC-0941 (documentos nº US 2008/0076768 y nº WO 2006/046031), que inhibe PI3K, en combinacióncon un inhibidor de MEK indicado en el documento nº US2009/0156576.



(I)

Puede prepararse GDC-0941 siguiendo los métodos indicados en los documentos nº US 2008/0076768, nº US2008/0207609, nº US2008/0207611 y nº US2009/0131429.

El inhibidor de MEK útil en combinación con GDC-0941, un inhibidor de PI3K, para la utilización en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos, tal como se indica en la presente memoria, incluyendo GDC-0973/XL-518 (III), se lista posteriormente, en la Tabla 1. Los inhibidores de MEK de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, pueden prepararse siguiendo los métodos indicados en el documento nº US2009/0156576.



(III)

En una realización de la solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos utilizando 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazín-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidín-4-il)morfolina **(I),** también conocida como GDC-0941, un inhibidor de PI3K, en combinación con un inhibidor de MEK indicado en la presente memoria.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, GDC-0941 en combinación con un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518.

Otra realización de la presente solicitud se refiere a un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, GDC-0941 (I) y GDC-0973/XL-518 (III)

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que comprende administra en dicho paciente concurrentemente, GDC-0941 (I) en combinación con un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 (III), en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y nada de GDC-0941 o un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 7 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, GDC-0941 en combinación con un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y nada de GDC-0941 o un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 14 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, GDC-0941 en combinación con un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y nada de GDC-0941 o un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 7 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, GDC-0941 y GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y nada de GDC-0941 o GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 14 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 en combinación con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y nada de GDC-0941 o un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 7 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 en combinación con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y nada de GDC-0941 o un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 14 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 y 20 mg, 40 mg o 60 mg de GDC-0973/XL-518, en el que dicho

paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y nada de GDC-0941 o GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 7 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 y 20 mg, 40 mg o 60 mg de GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y nada de GDC-0941 o GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 14 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporcionan métodos de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF utilizando 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazín-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidín-4-il)morfolina, también conocida como GDC-0941, un inhibidor de PI3K, en combinación con un inhibidor de MEK indicado en la presente memoria.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF que comprenden administrar en dicho paciente concurrentemente, GDC-0941 en combinación con un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, GDC-0941 y GDC-0973/XL-518.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método para el tratamiento de un paciente con un tumor sólido localmente avanzado o metastásico, que comprende administrar una combinación terapéutica, como formulación combinada o mediante alternancia, en un mamífero, en el que la combinación terapéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de III, en el que dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos están sometidos a la regulación anormal de la ruta RAS/RAF/MEK/ERK.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método para el tratamiento de un paciente con un tumor sólido localmente avanzado o metastásico, que comprende administrar una combinación terapéutica, como formulación combinada o mediante alternancia, en un mamífero, en el que la combinación terapéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de III, en el que dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos expresan mutaciones de los genes RAS o RAF.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método para el tratamiento de un paciente con un tumor sólido localmente avanzado o metastásico, que comprende administrar una combinación terapéutica, como formulación combinada o mediante alternancia, en un mamífero, en el que la combinación terapéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de III, en el que dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos están sometidos a la regulación anormal de la ruta de señalización de PI3K.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método para el tratamiento de un paciente con un tumor sólido localmente avanzado o metastásico, que comprende administrar una combinación terapéutica, como formulación combinada o mediante alternancia, en un mamífero, en el que la combinación terapéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de III, en el que dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos sobreexpresan PI3K o Akt, por ejemplo en el que dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos expresan mutaciones del gen PI3K o en el que dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos muestran una pérdida de la fosfatasa supresora tumoral y el homólogo de tensina (PTEN).

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método para el tratamiento de un paciente con un tumor sólido localmente avanzado o metastásico, que comprende administrar una combinación terapéutica, como formulación combinada o mediante alternancia, en un mamífero, en el que la combinación terapéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de I, y

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de III, en el que dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos consistentes de adenocarcinoma pancreático, adenocarcinoma colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma maligno, cáncer de tiroides papilar, cáncer de mama, cáncer ovárico y cáncer endometrial.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF, que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente GDC-0941 en combinación con un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y nada de GDC-0941 o un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 7 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF, que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente GDC-0941 en combinación con un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y nada de GDC-0941 o un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 14 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF, que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente GDC-0941 en combinación con un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y nada de GDC-0941 o un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 7 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF, que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, GDC-0941 y GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y nada de GDC-0941 o GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 14 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF que comprenden administrar en dicho paciente concurrentemente, 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 en combinación con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF que comprenden administrar en dicho paciente concurrentemente, 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 y 20 mg, 40 mg o 60 mg de GDC-0973/XL-518.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF, que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 en combinación con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y nada de GDC-0941 o un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 7 días consecutivos.

En otro aspecto, la solicitud se refiere a un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF, que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente, 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 en combinación con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y nada de GDC-0941 o un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518, durante los siguientes 14 días consecutivos.

En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF, que comprende administrar en dicho paciente

concurrentemente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 y 20 mg, 40 mg o 60 mg de GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y nada de GDC-0941 o GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 7 días consecutivos.

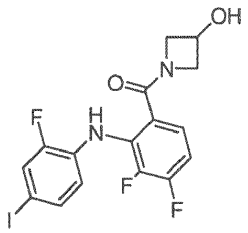
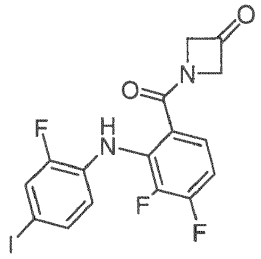
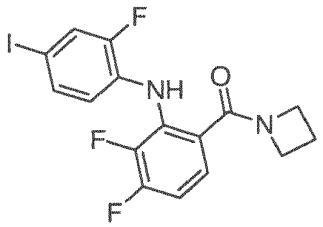
En otra realización de la presente solicitud se proporciona un método de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes RAS/RAF, que comprende administrar en dicho paciente concurrentemente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 y 20 mg, 40 mg o 60 mg de GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto GDC-0941 como GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y nada de GDC-0941 o GDC-0973/XL-518 durante los siguientes 14 días consecutivos.

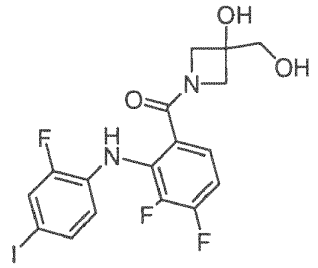
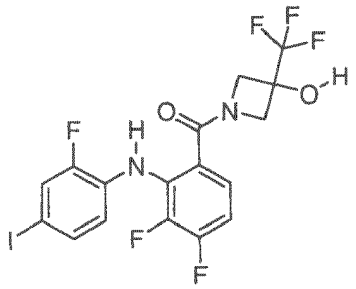
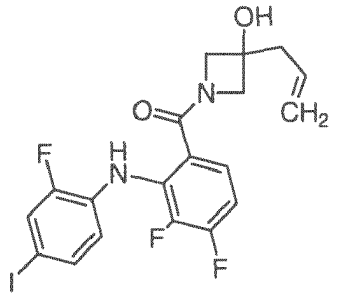
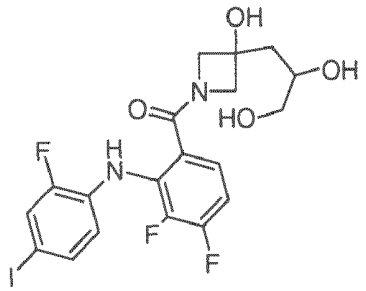
En otro aspecto, entre los métodos de tratamiento de la invención se incluyen los que comprenden administrar GDC-0941 y un inhibidor de MEK seleccionado de la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 en forma de diversas farmacéuticamente aceptables y/o composiciones farmacéuticas.

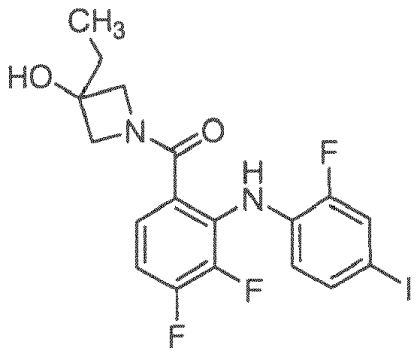
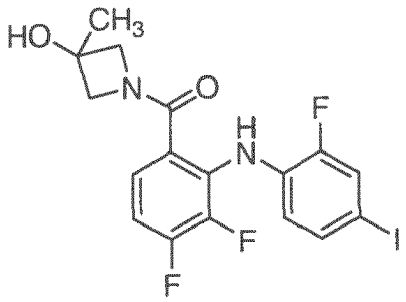
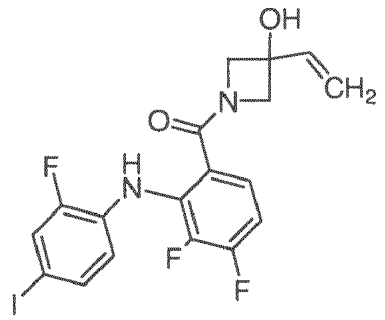
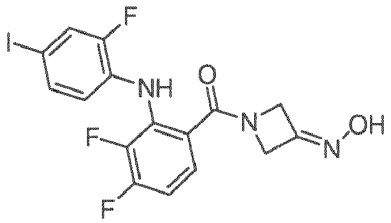
El inhibidor de PI3K GDC-0941 (I) y los inhibidores de MEK indicados en la presente memoria, tales como los indicados en la Tabla 1, incluyendo GDC-0973/XL-518 (III) incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

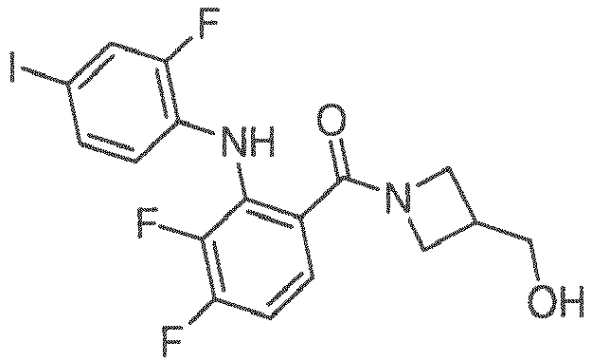
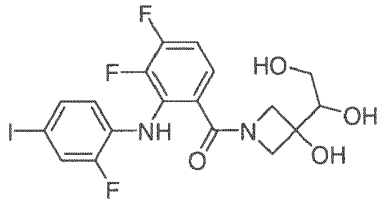
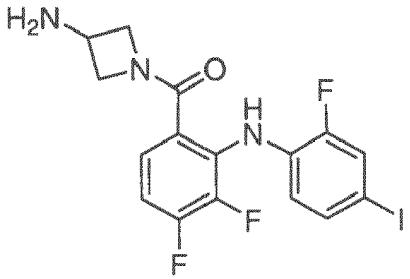
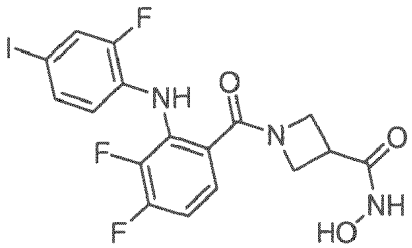
Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

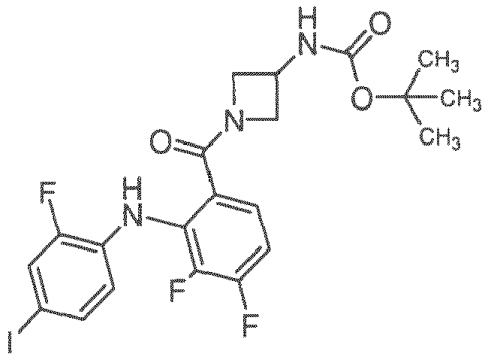
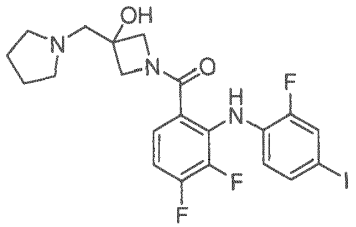
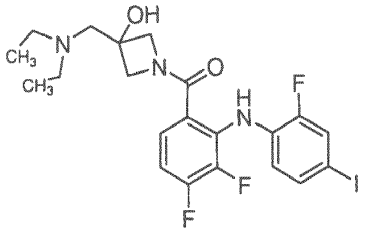
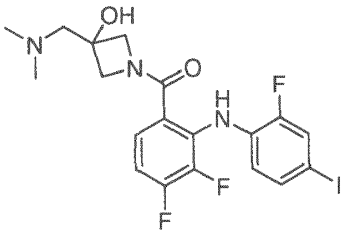
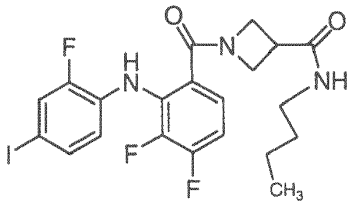
Tabla 1

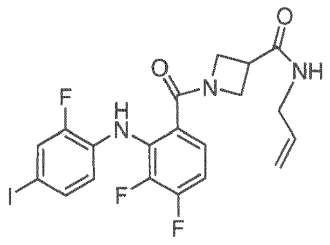
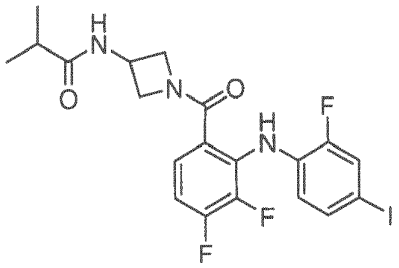
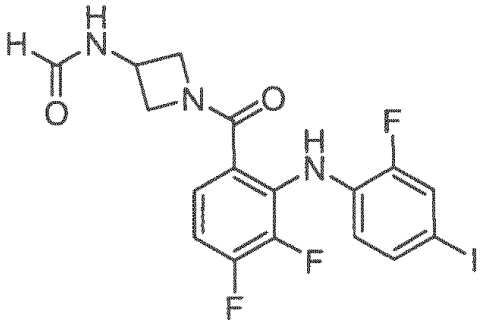
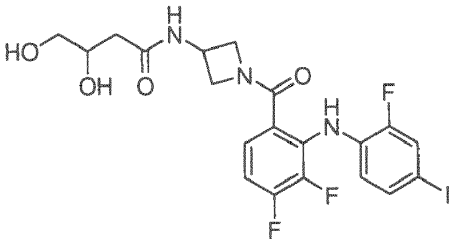
Todos los compuestos, con la excepción del compuesto 28, son compuestos de referencia.	
Comp. nº	Estructura
1	
2	
3	

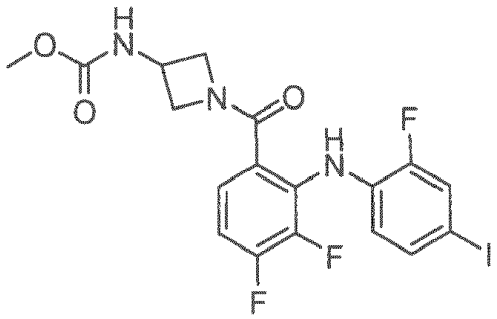
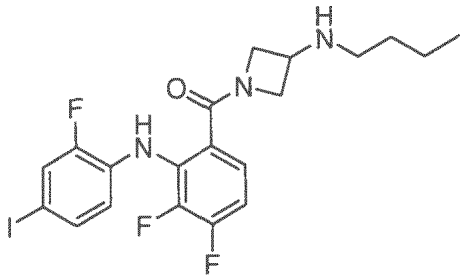
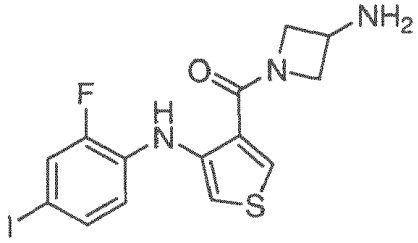
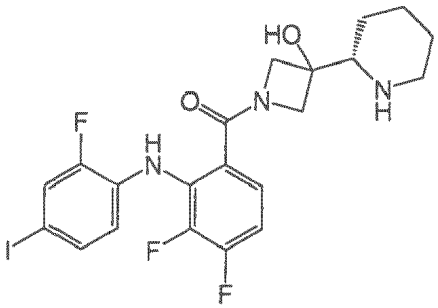
4	
5	
6	
7	

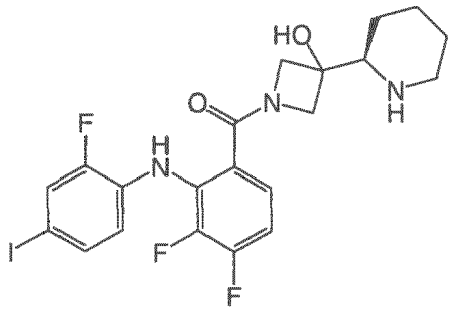
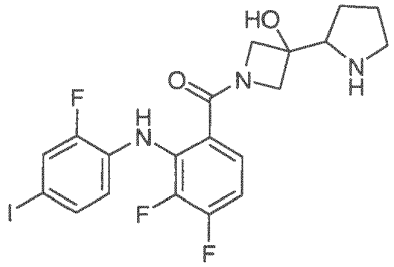
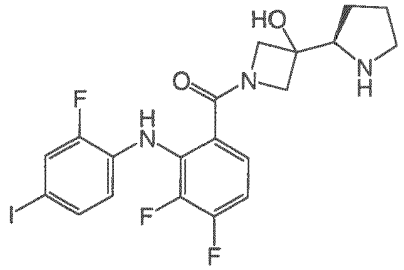
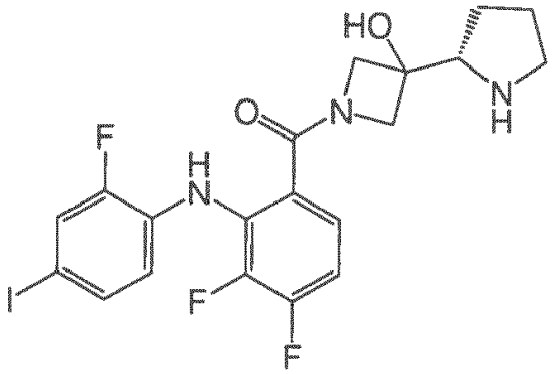
8	
9	
10	
11	

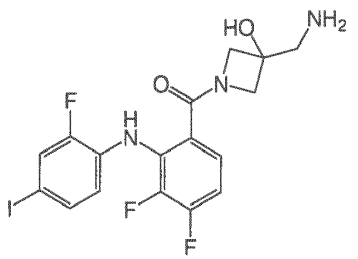
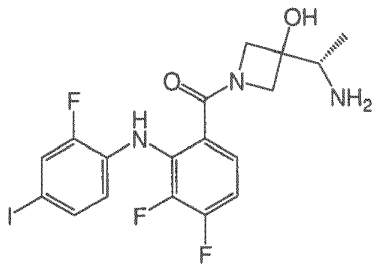
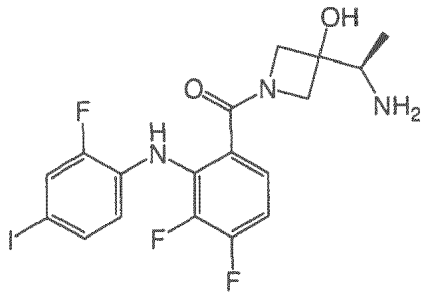
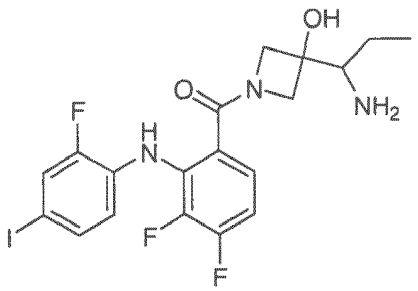
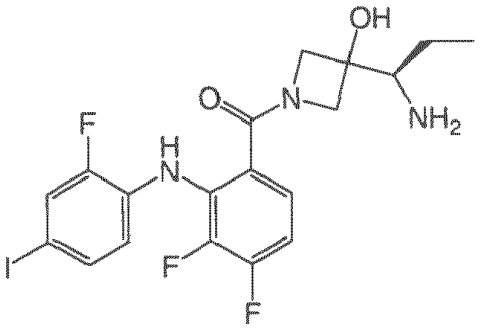
12	
13	
14	
15	

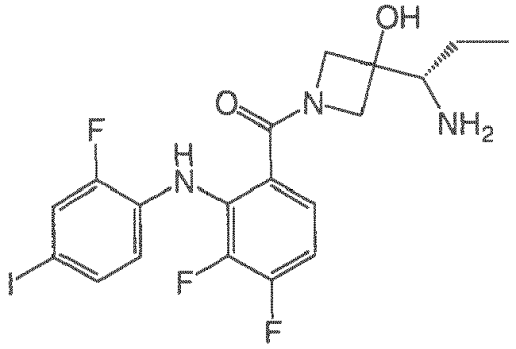
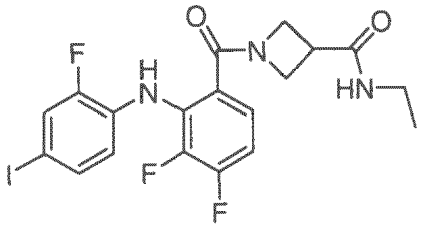
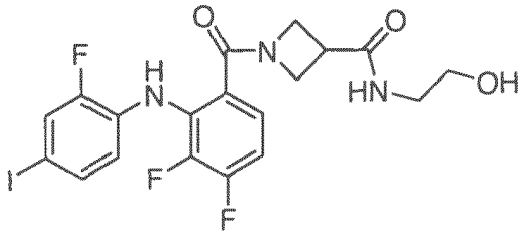
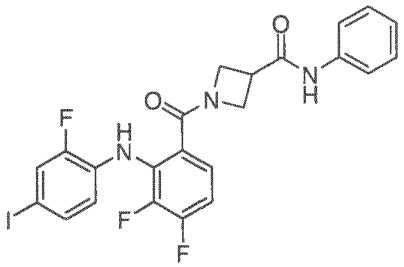
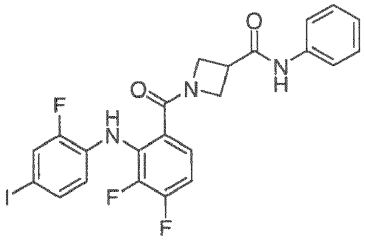
16	
17	
18	
19	
20	

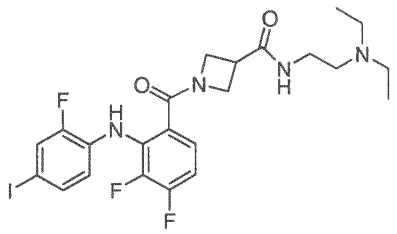
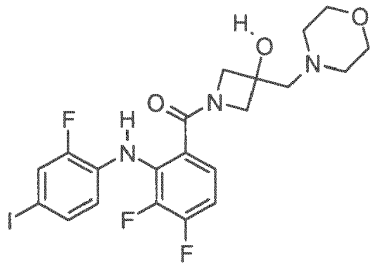
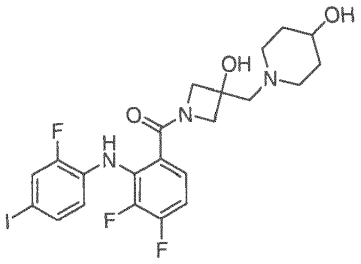
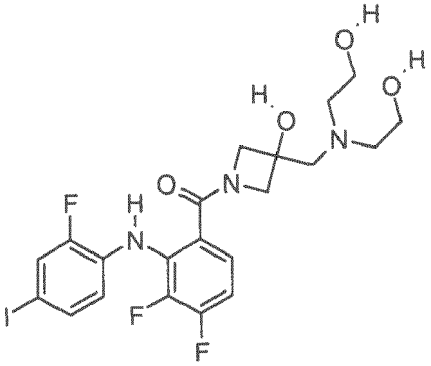
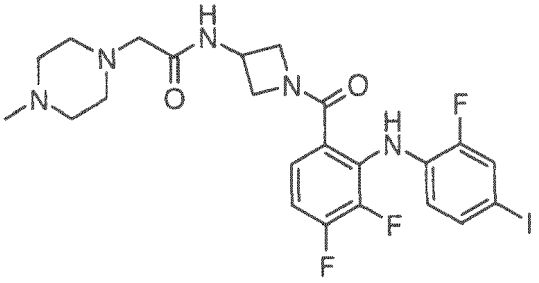
21	
22	
23	
24	

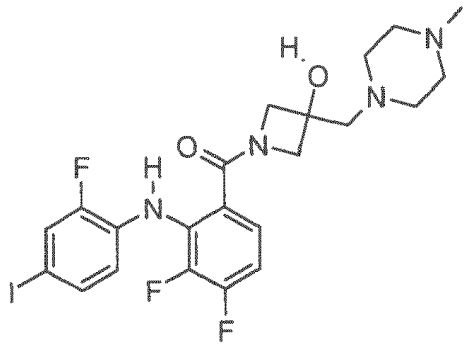
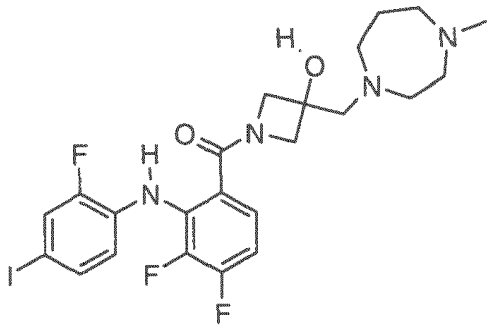
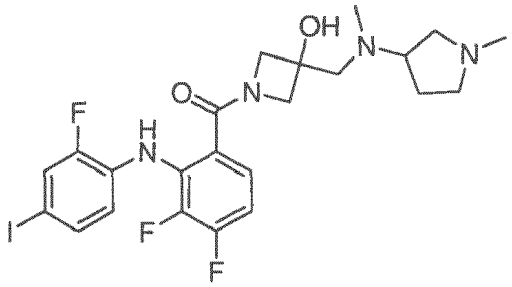
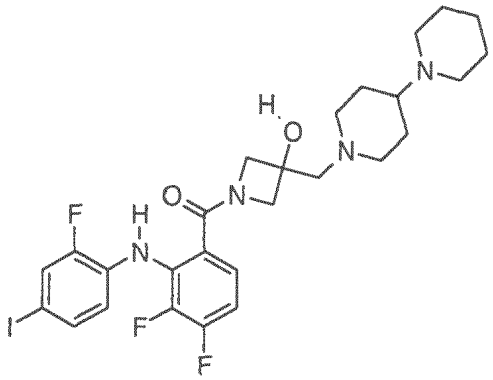
25	
26	
27	
28	

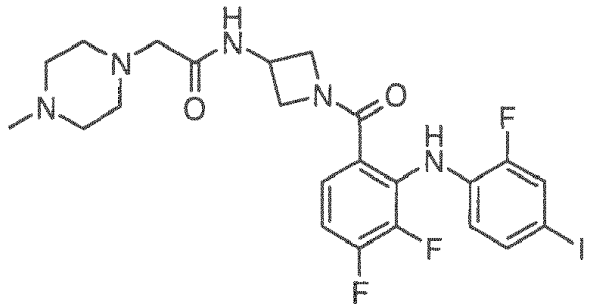
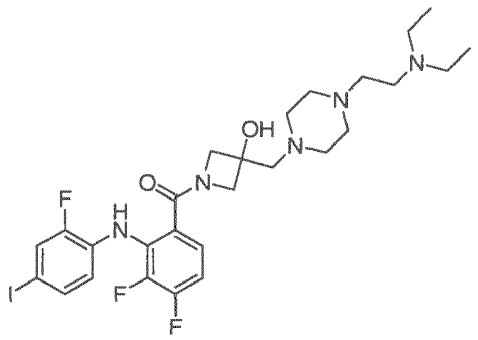
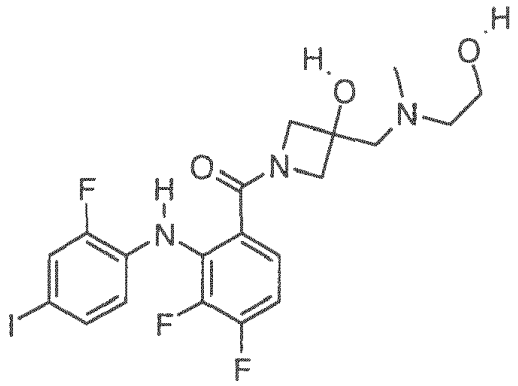
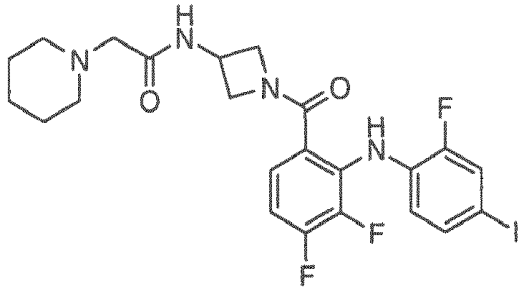
29	
30	
31	
32	

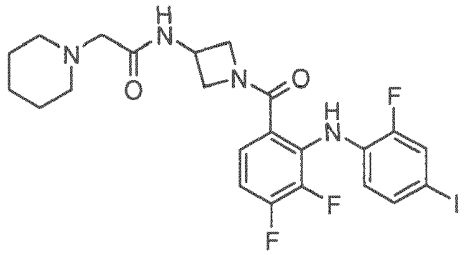
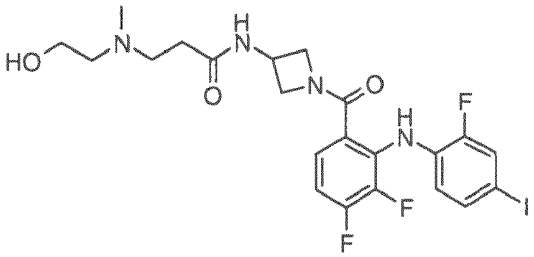
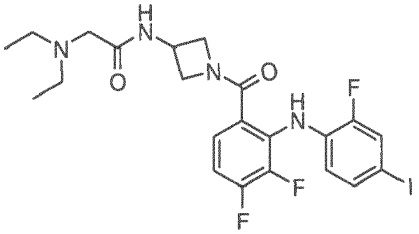
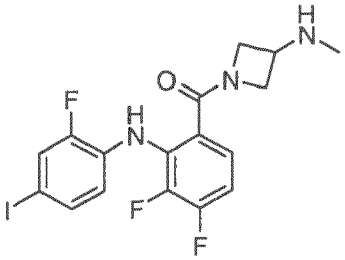
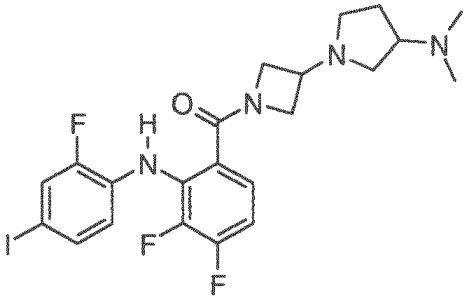
33	
34	
35	
36	
37	

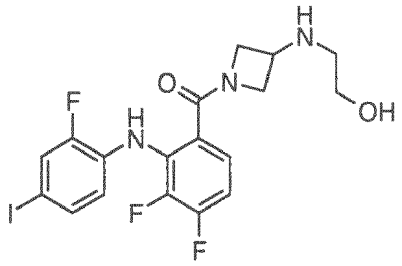
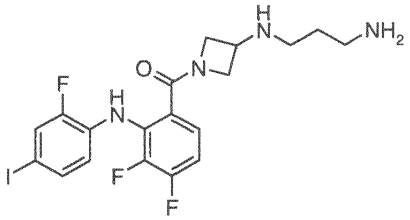
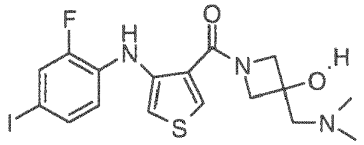
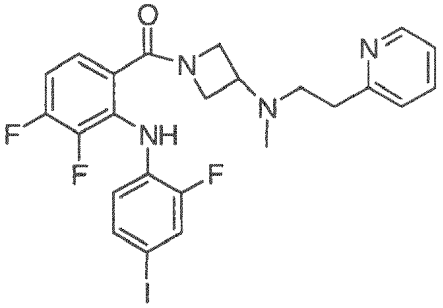
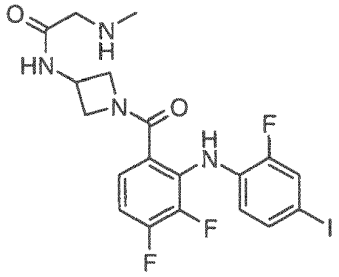
38	
39	
40	
41	
42	

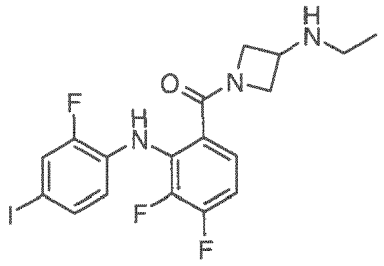
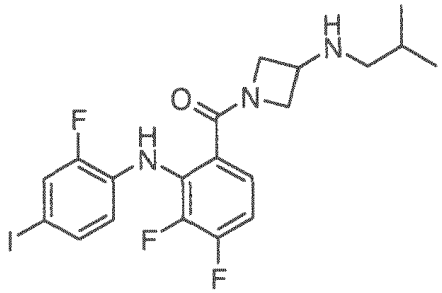
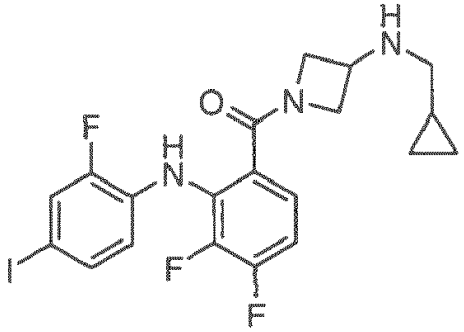
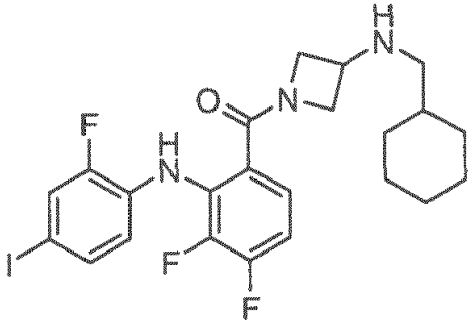
43	
44	
45	
46	
47	

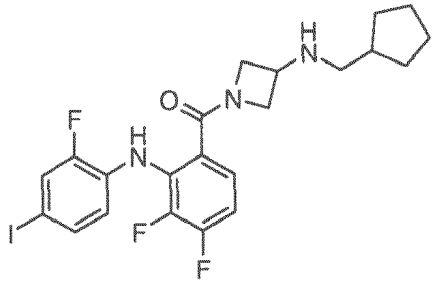
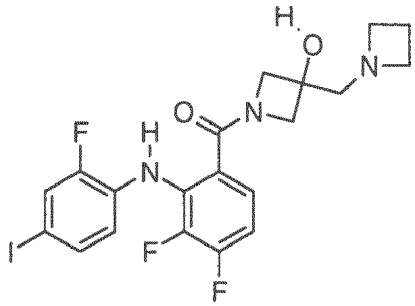
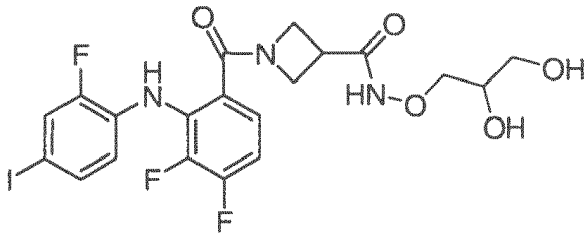
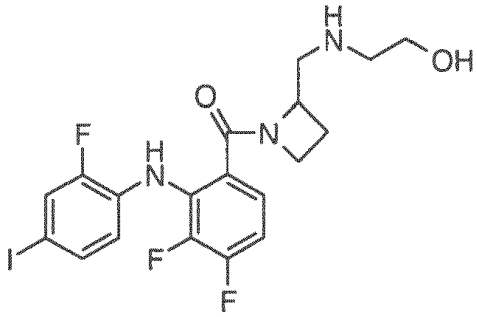
48	
49	
50	
51	

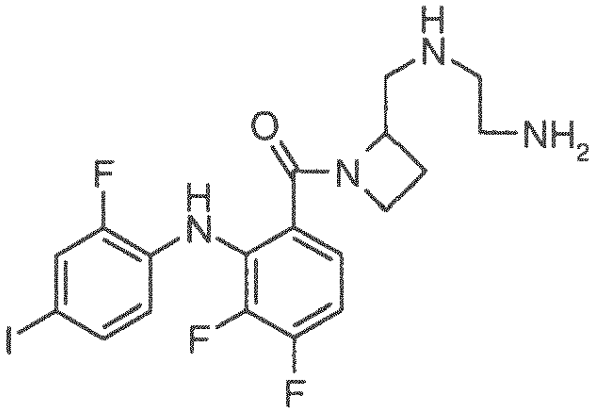
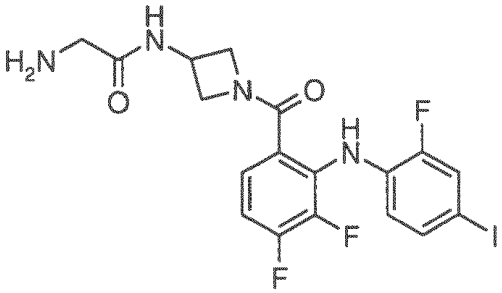
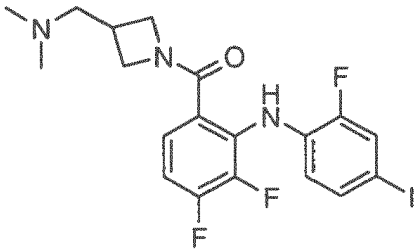
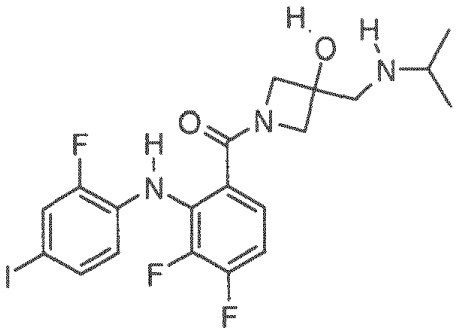
52	
53	
54	
55	

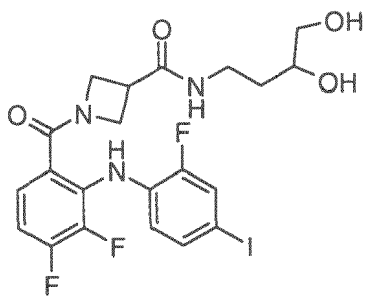
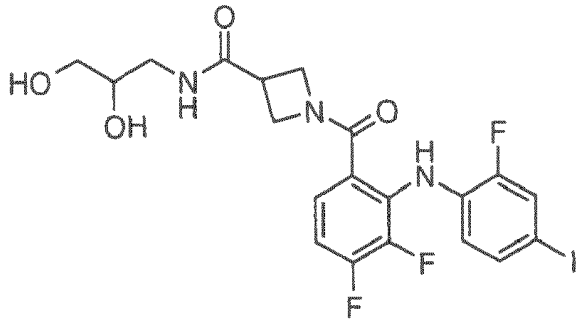
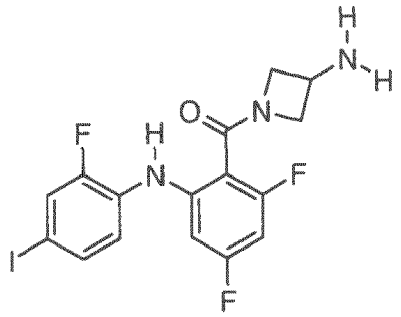
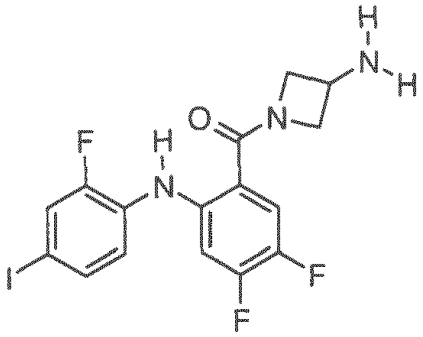
56	
57	
58	
59	
60	

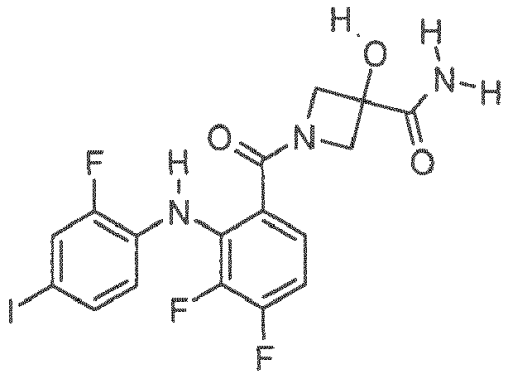
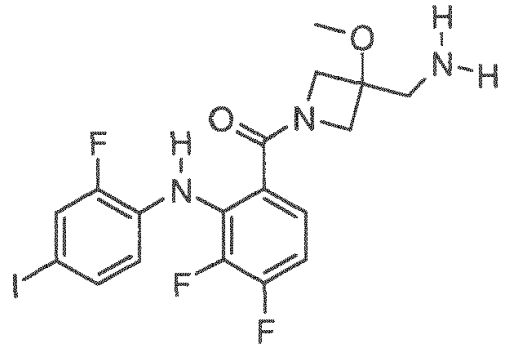
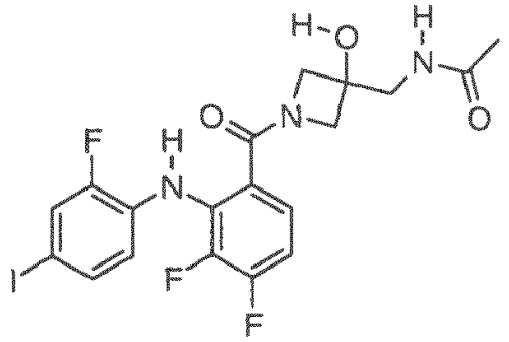
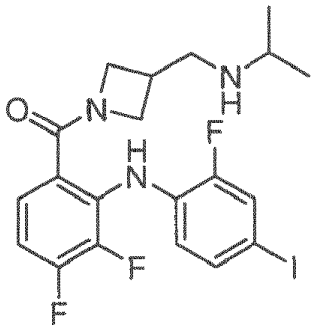
61	
62	
63	
64	
65	

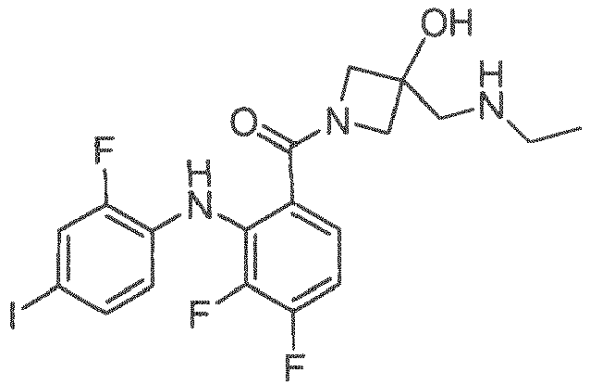
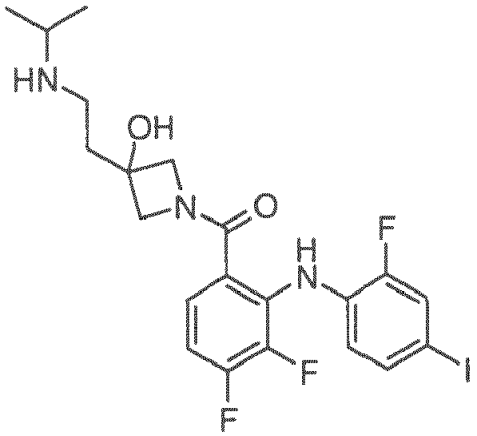
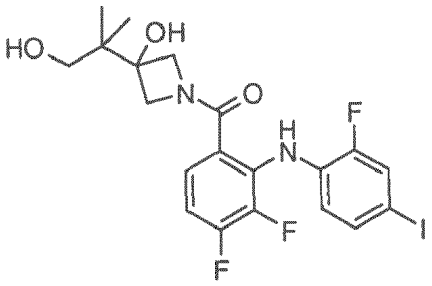
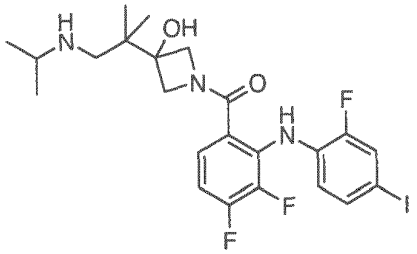
66	
67	
68	
69	

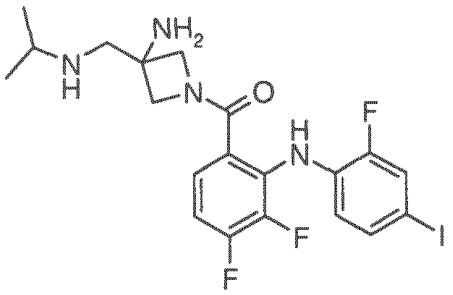
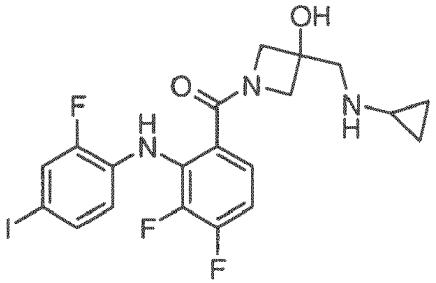
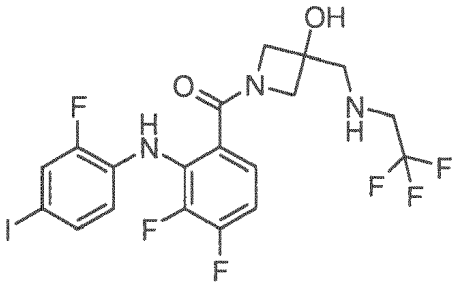
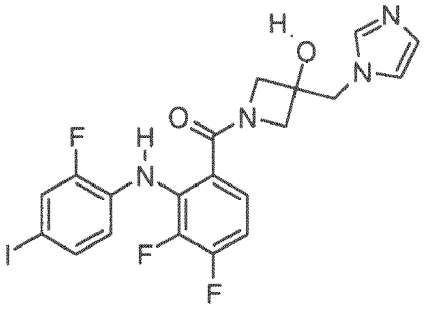
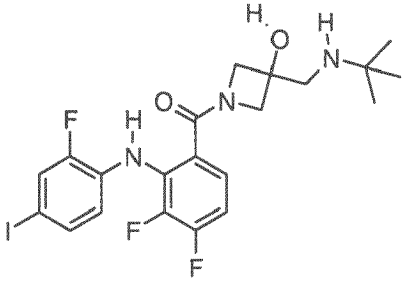
70	
71	
72	
73	

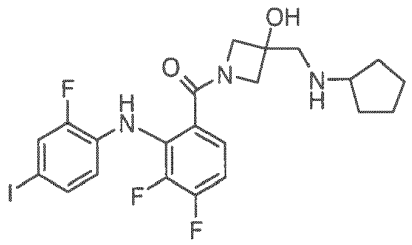
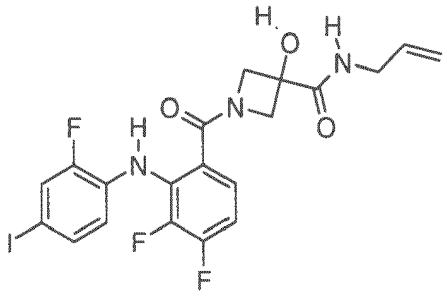
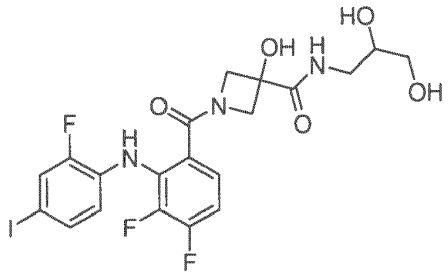
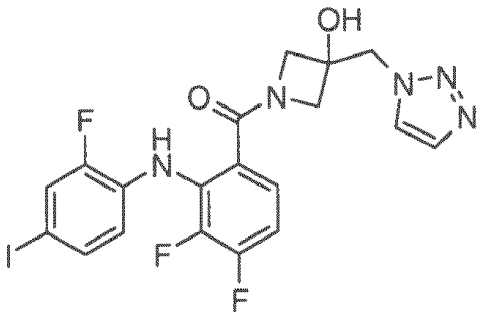
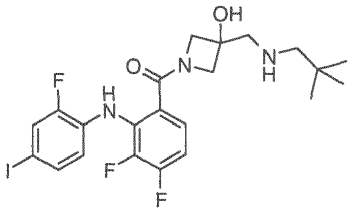
74	
75	
76	
77	

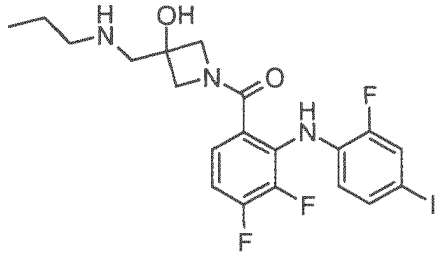
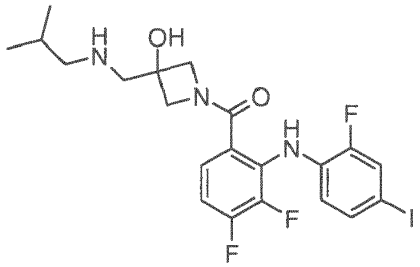
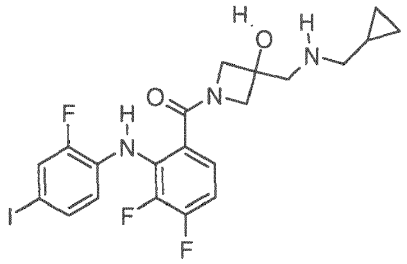
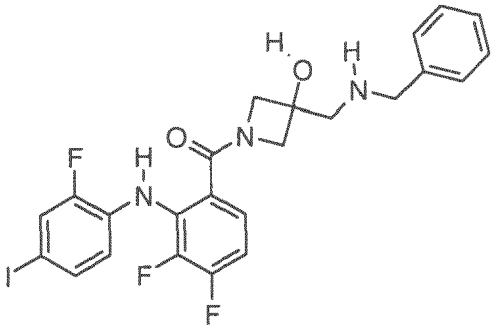
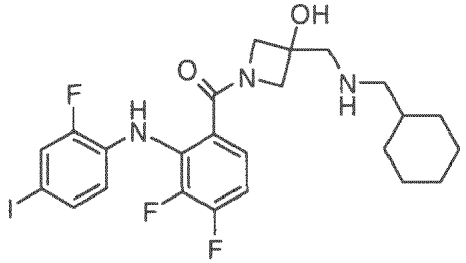
78	
79	
80	
81	

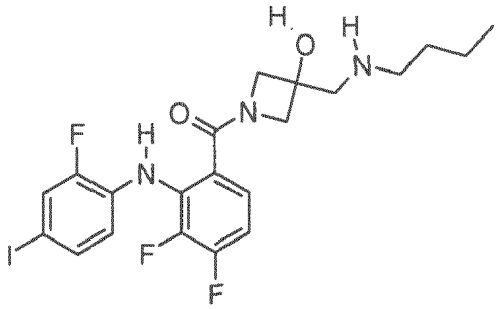
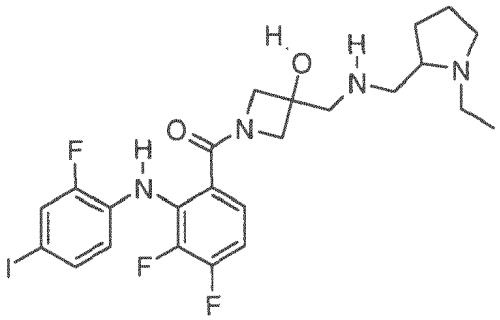
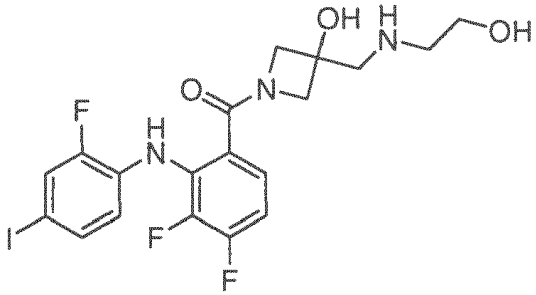
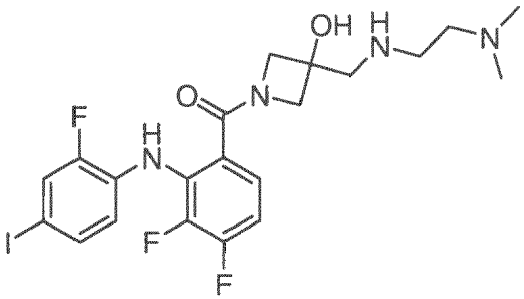
82	
83	
84	
85	

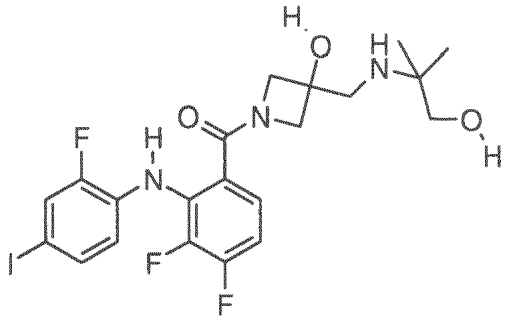
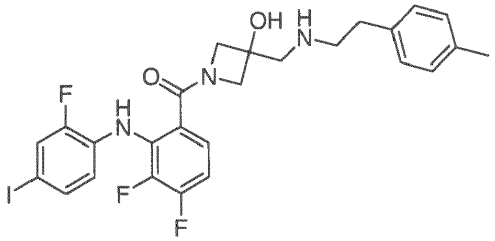
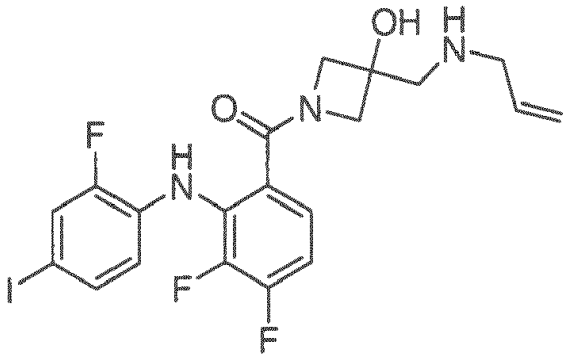
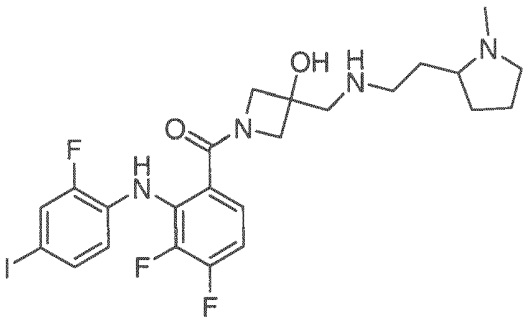
86	
87	
88	
89	

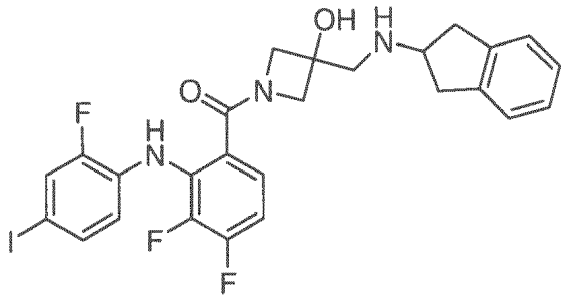
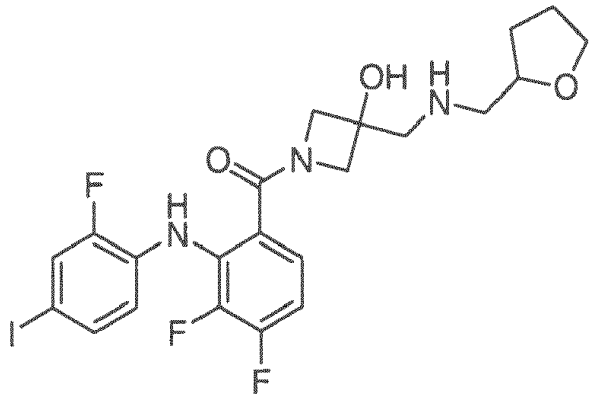
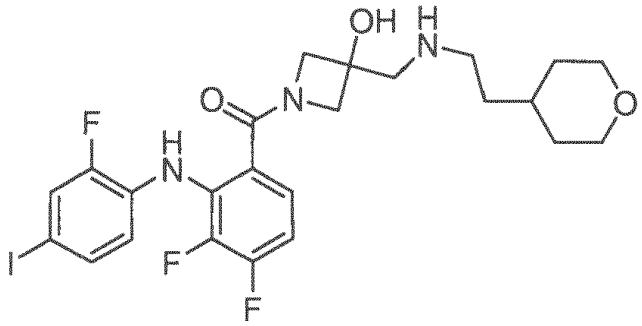
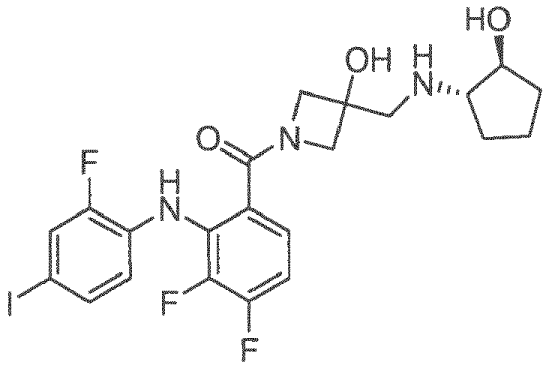
90	
91	
92	
93	
94	

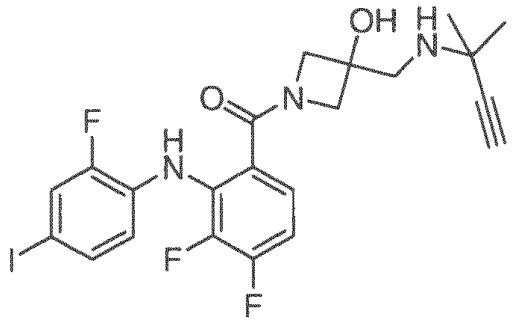
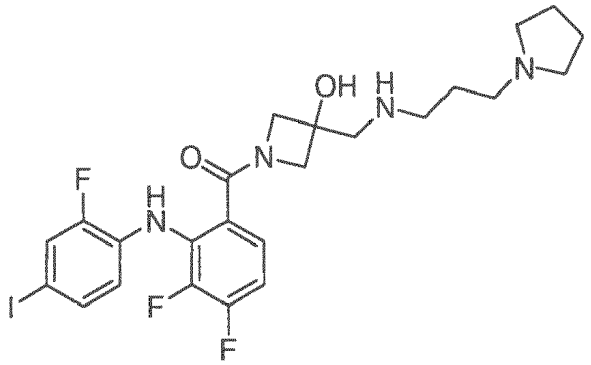
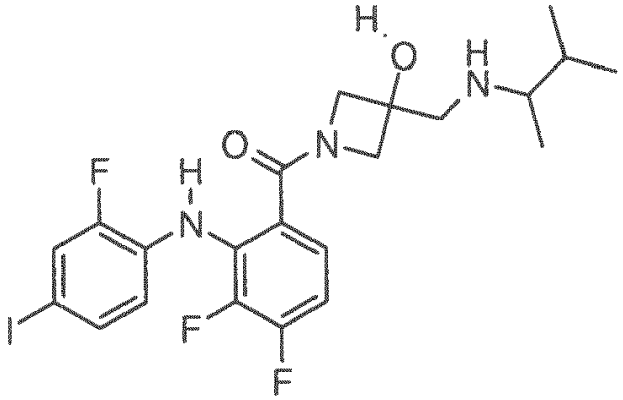
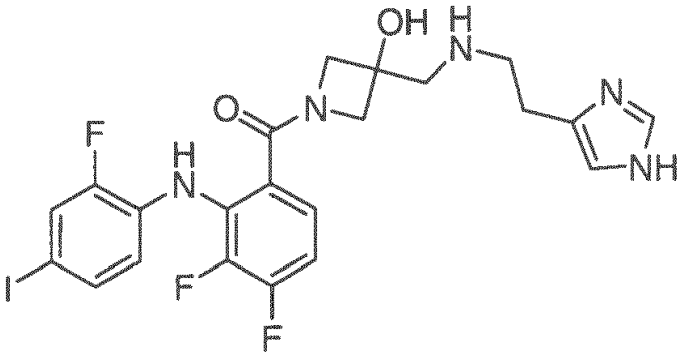
95	
96	
97	
98	
99	

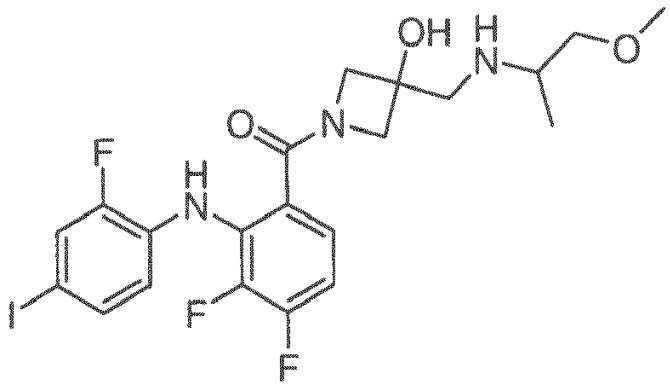
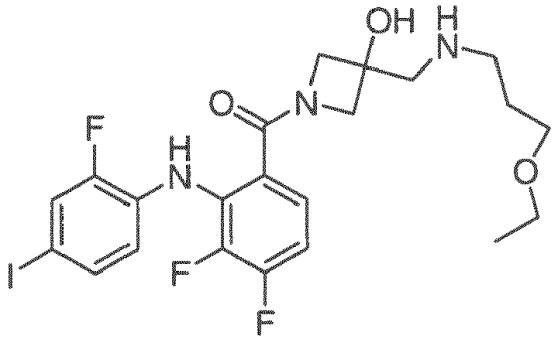
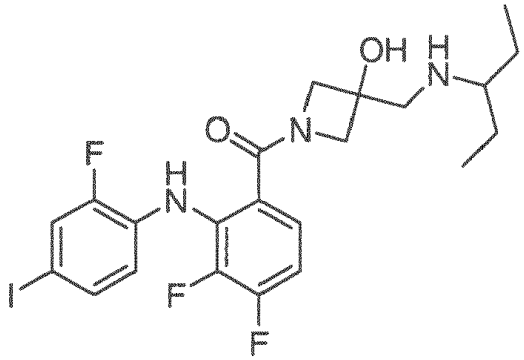
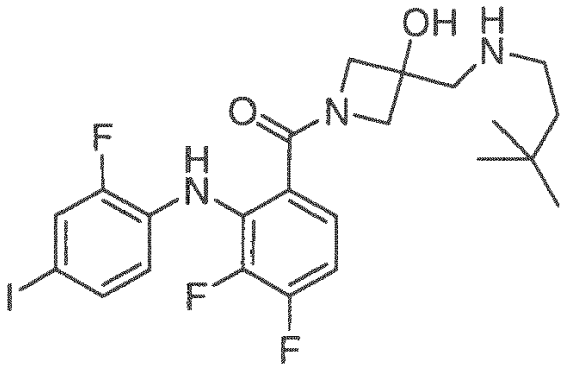
100	
101	
102	
103	
104	

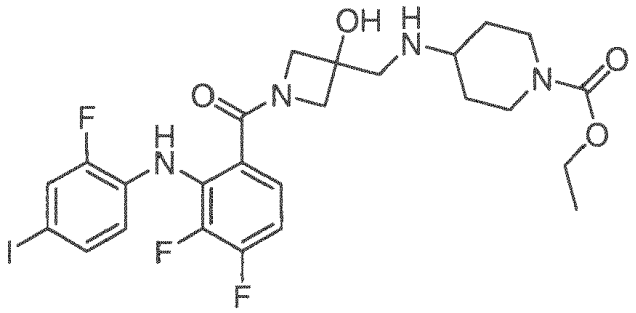
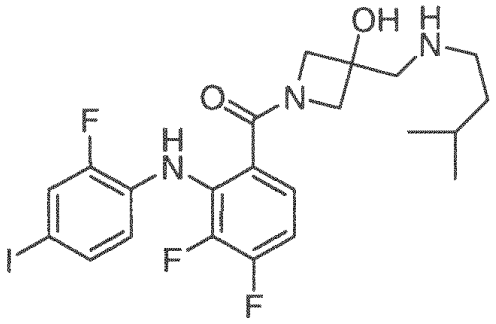
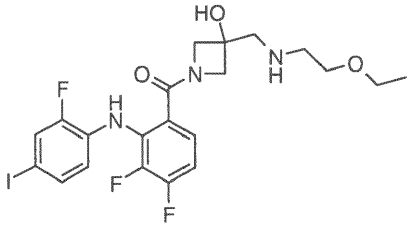
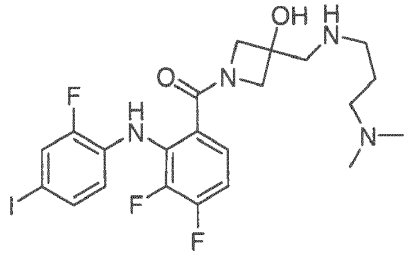
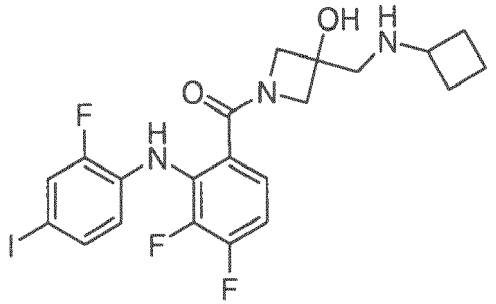
105	
106	
107	
108	

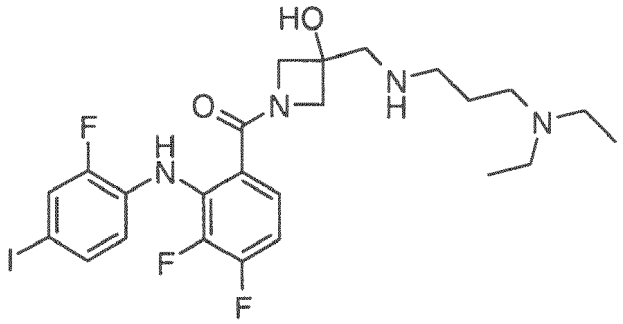
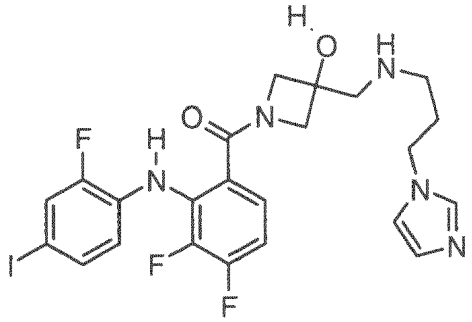
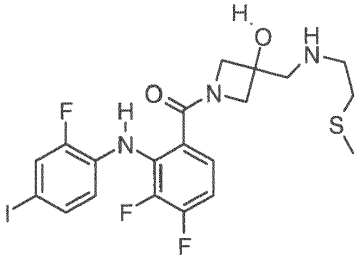
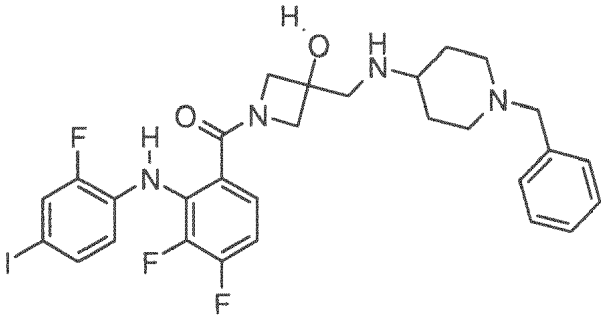
109	
110	
111	
112	

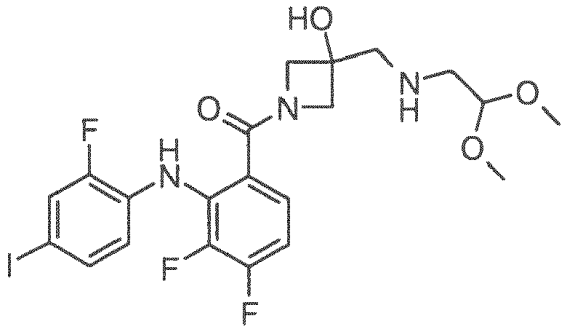
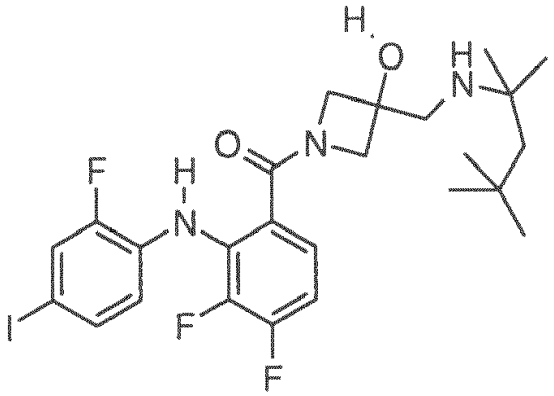
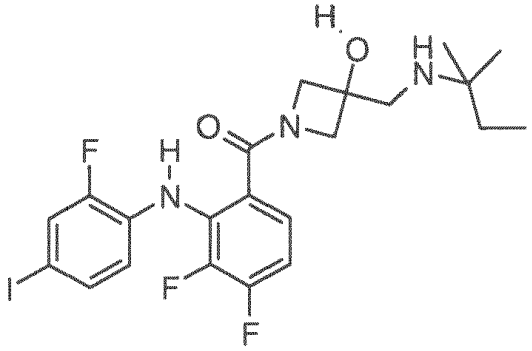
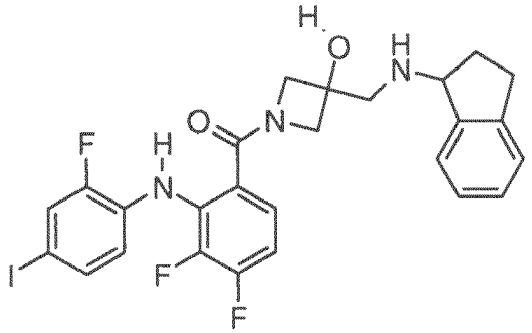
113	
114	
115	
116	

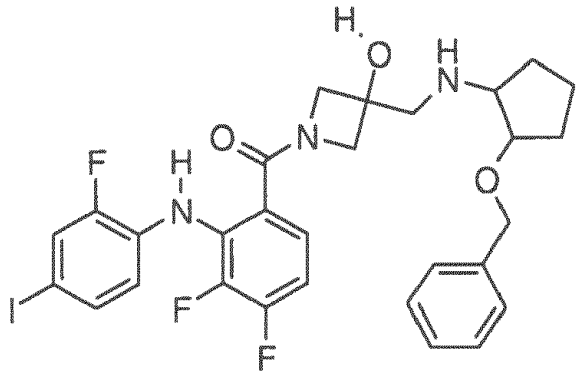
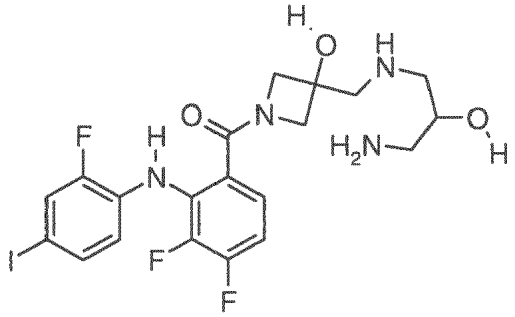
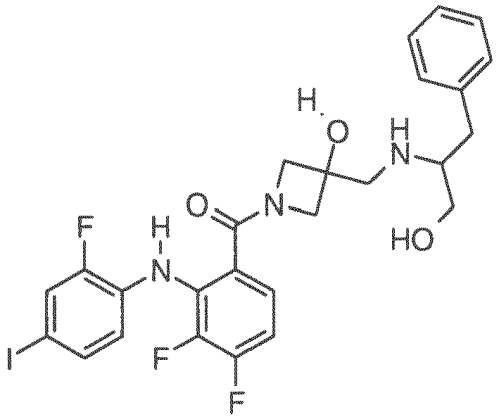
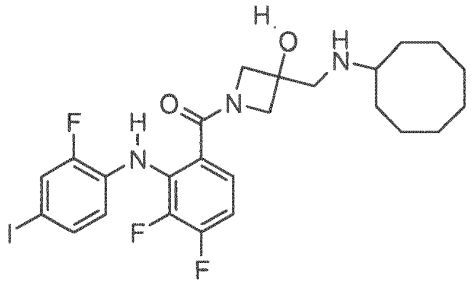
117	
118	
119	
120	

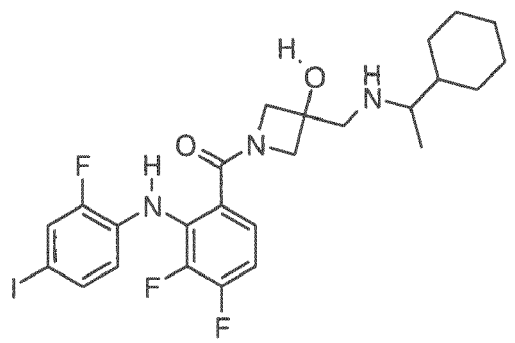
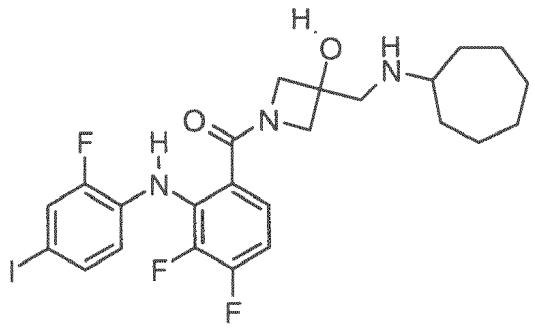
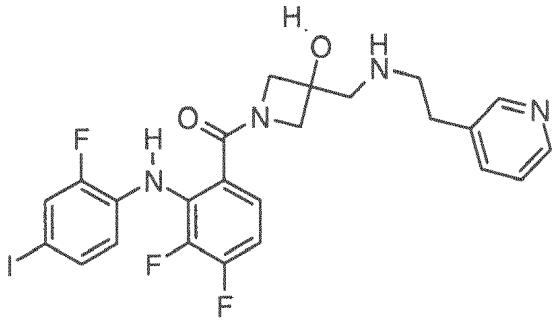
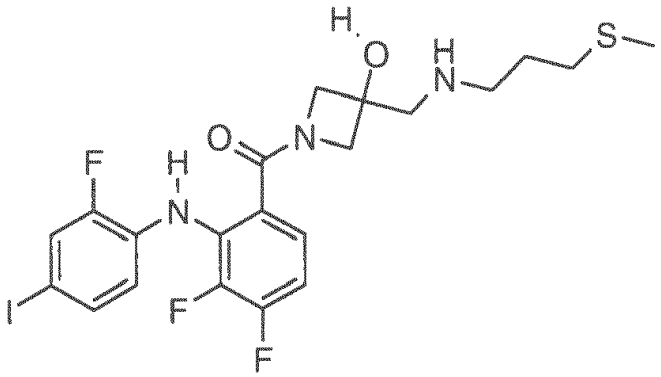
121	
122	
123	
124	

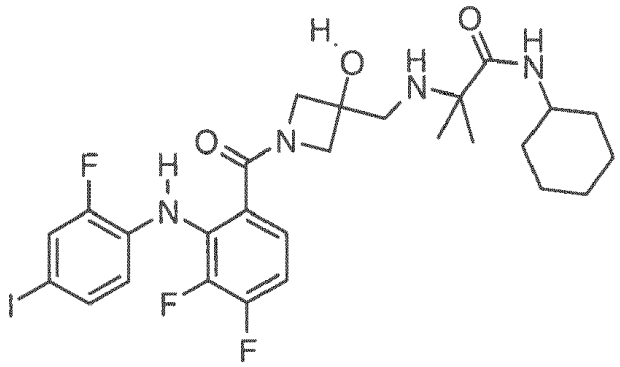
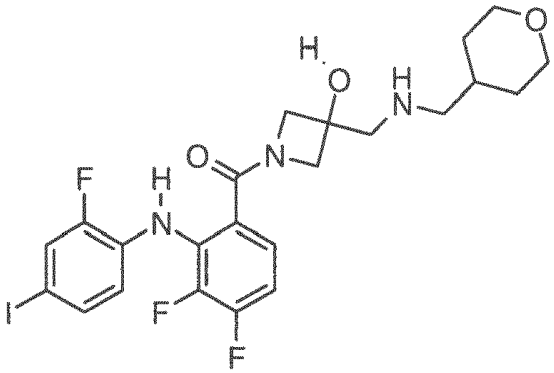
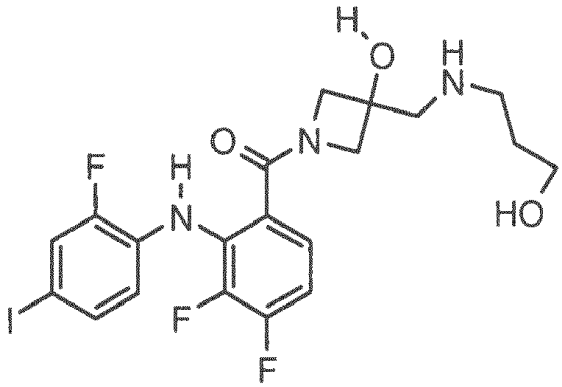
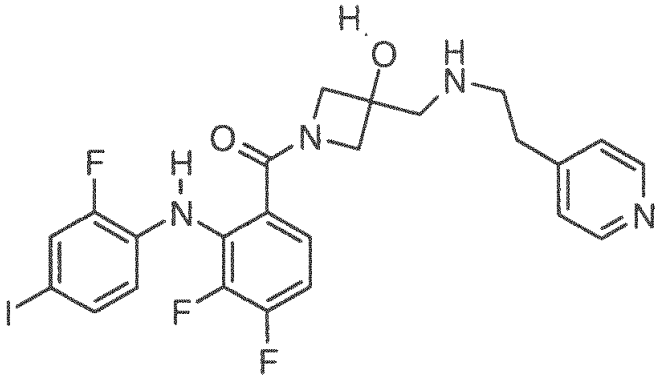
125	
126	
127	
128	
129	

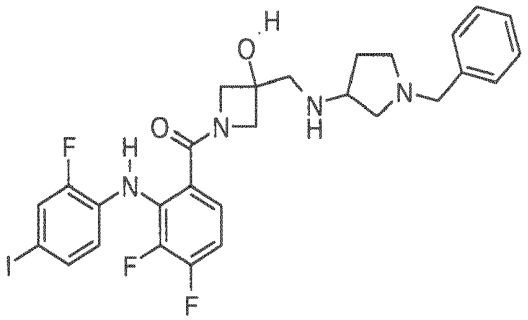
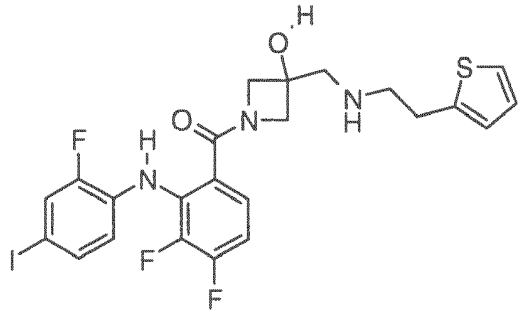
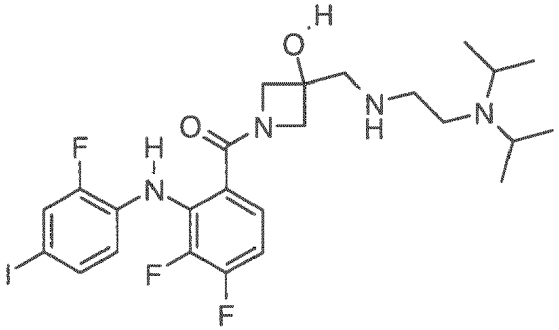
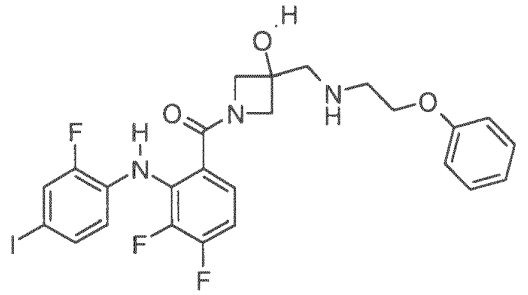
130	
131	
132	
133	

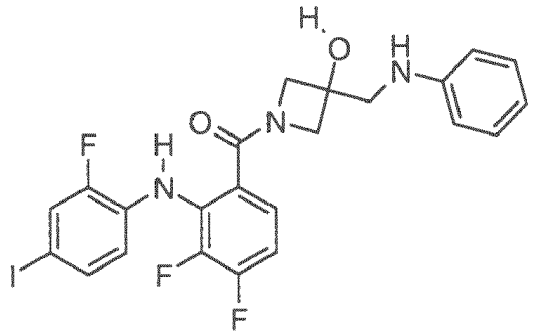
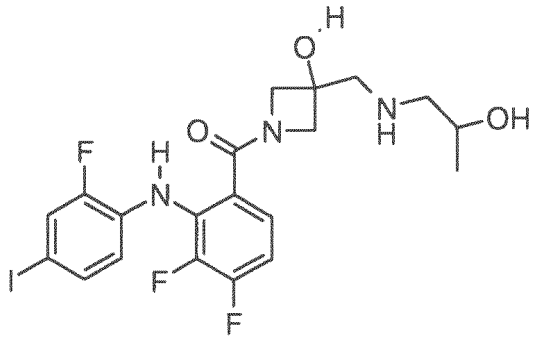
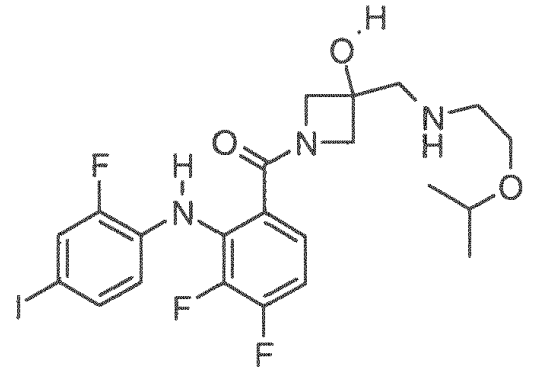
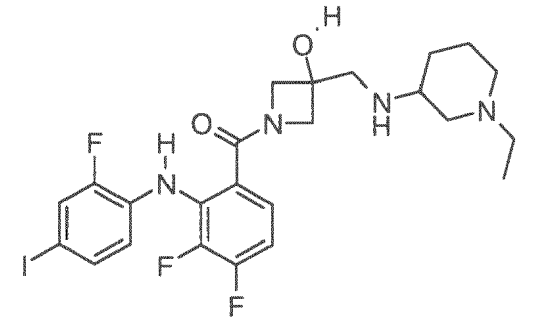
134	
135	
136	
137	

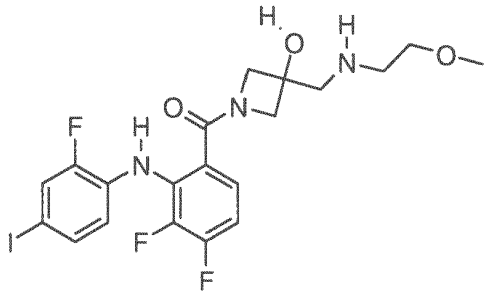
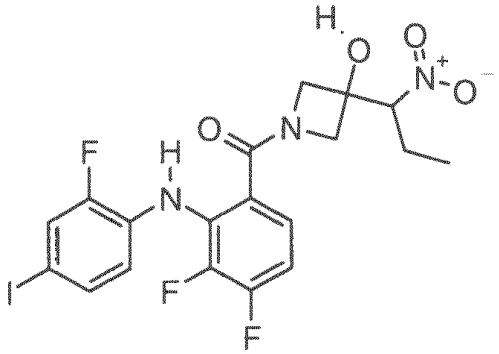
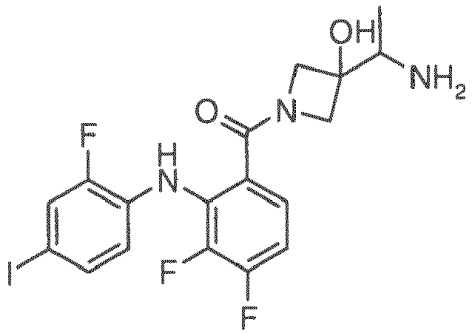
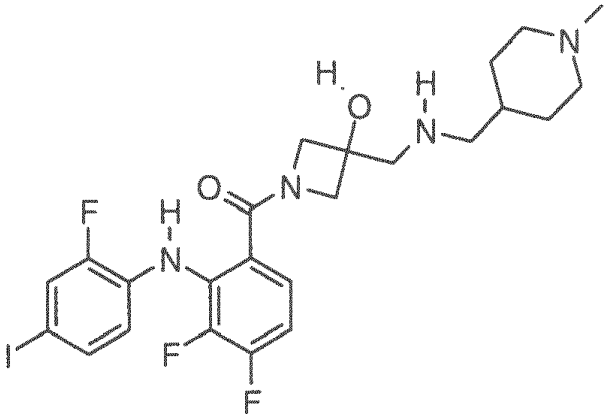
138	
139	
140	
141	

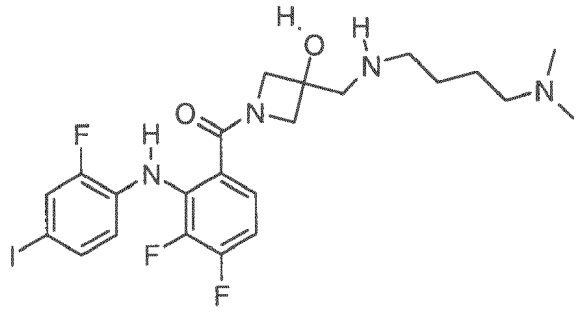
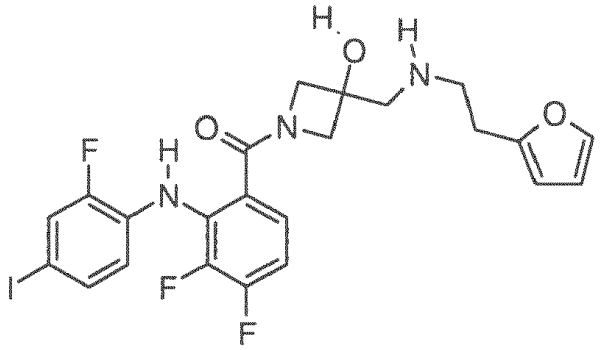
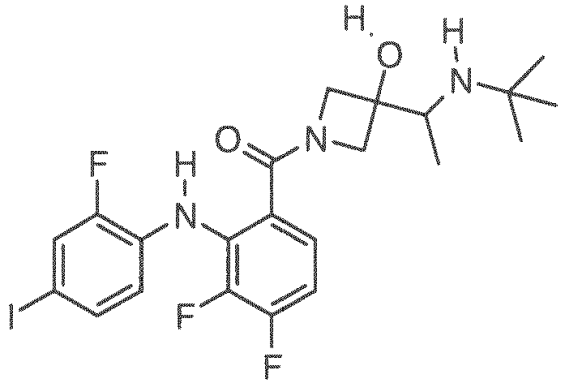
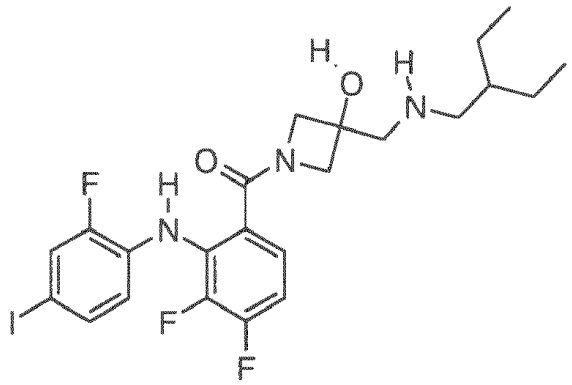
142	
143	
144	
145	

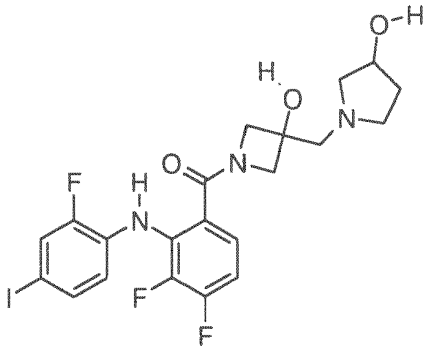
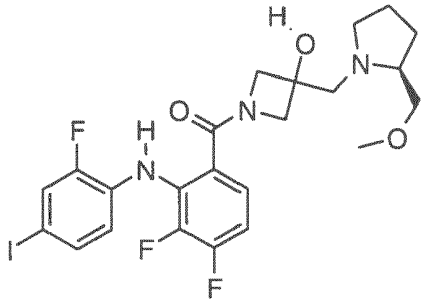
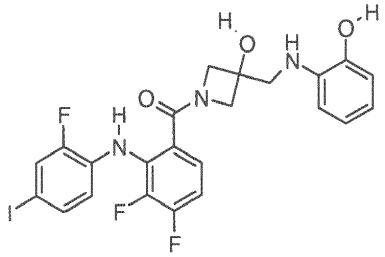
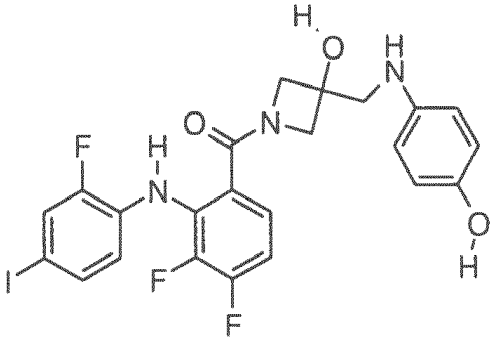
146	
147	
148	
149	

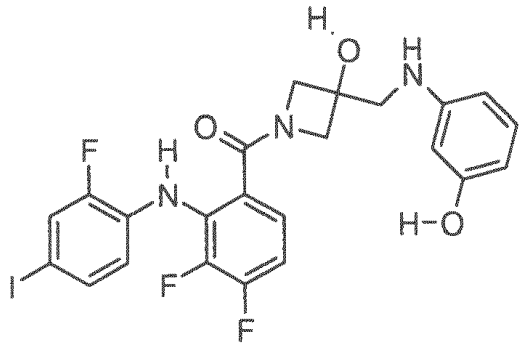
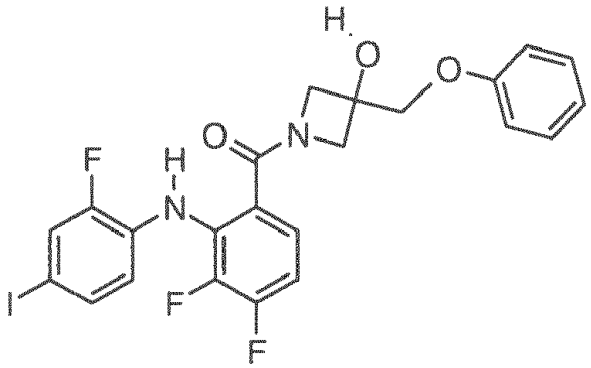
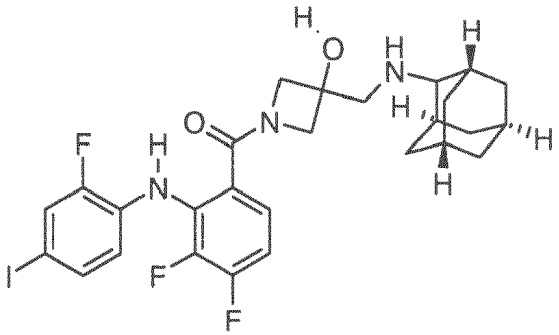
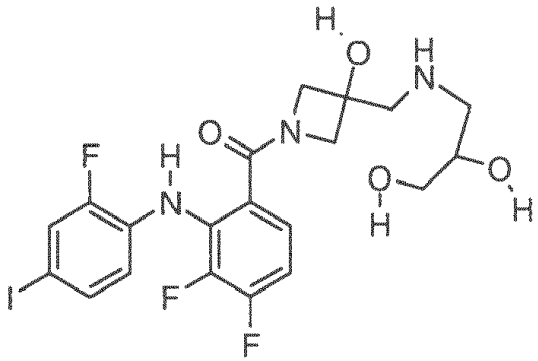
150	
151	
152	
153	

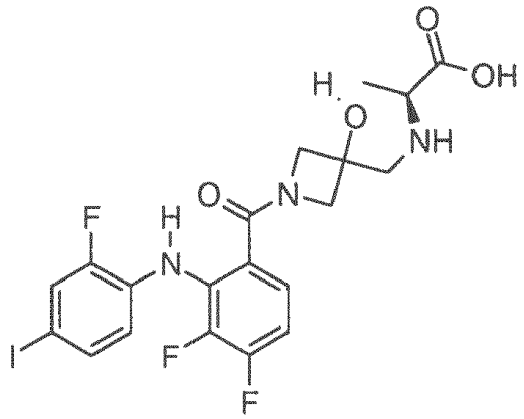
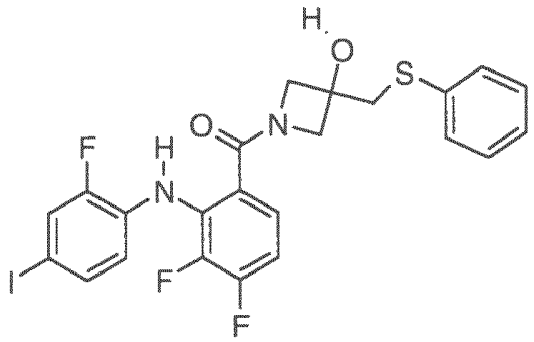
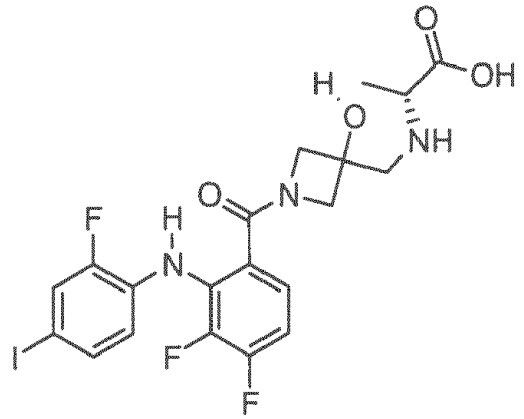
154	
155	
156	
157	

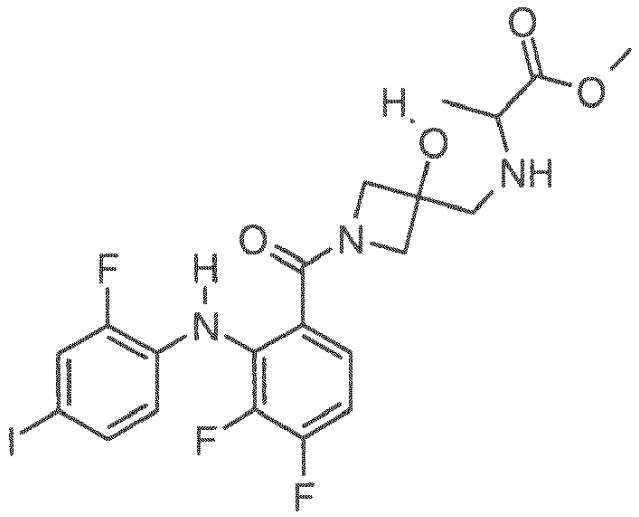
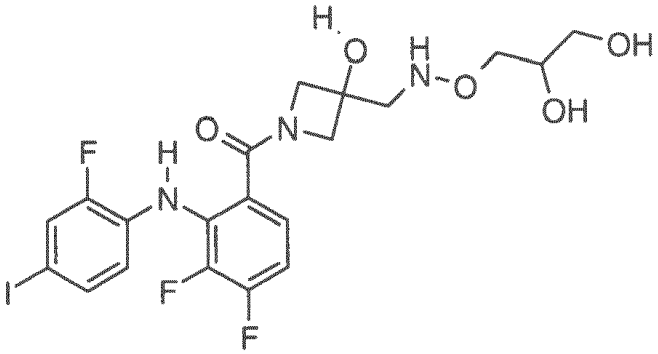
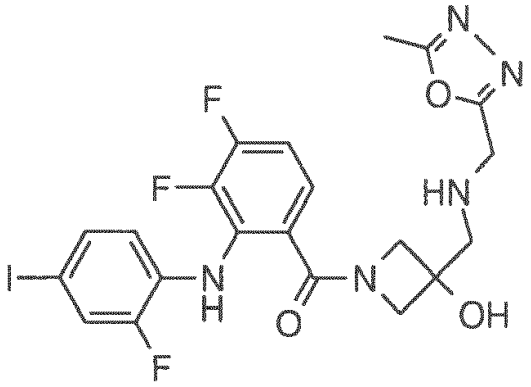
158	
159	
160	
161	

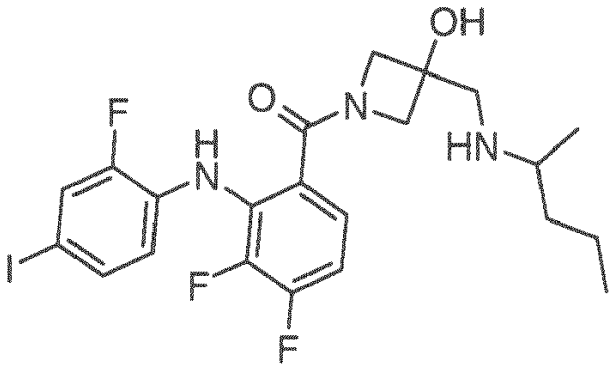
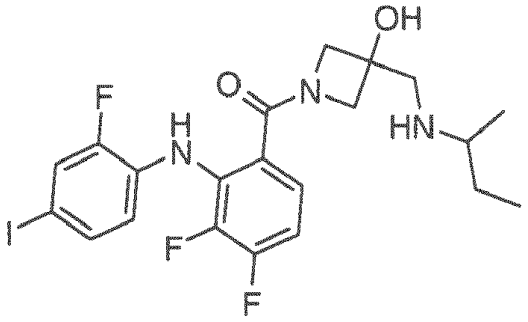
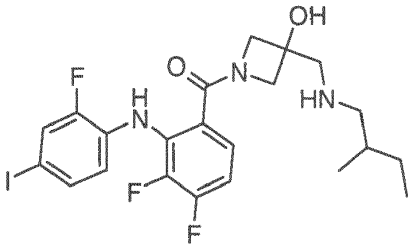
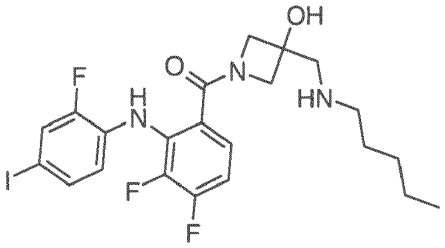
162	
163	
164	
165	

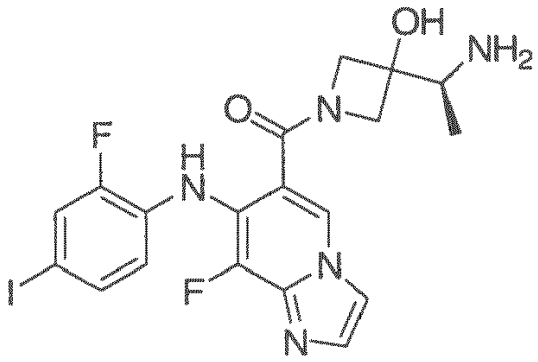
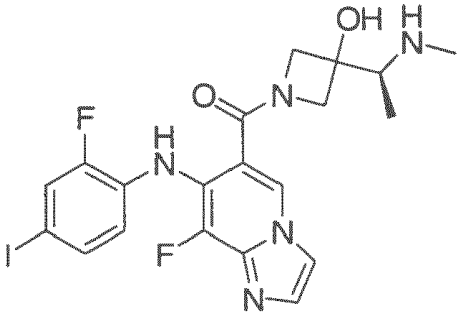
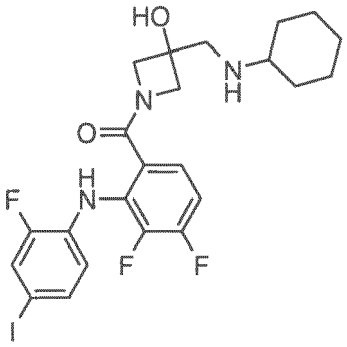
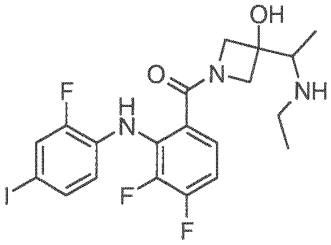
166	
167	
168	
169	

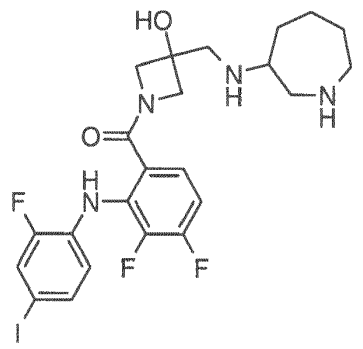
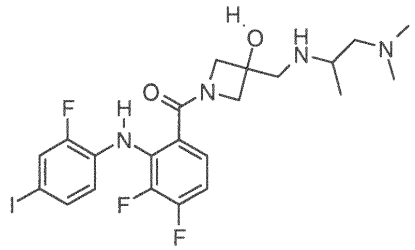
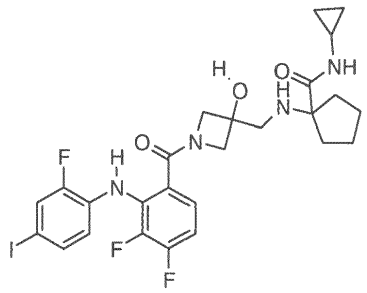
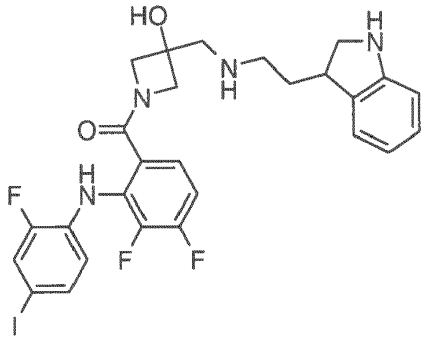
170	
171	
172	
173	

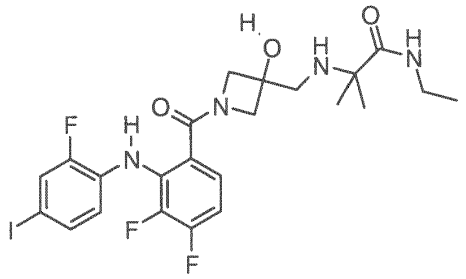
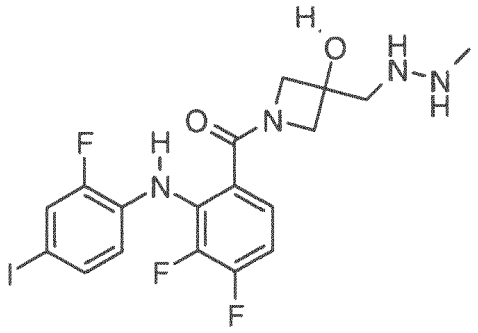
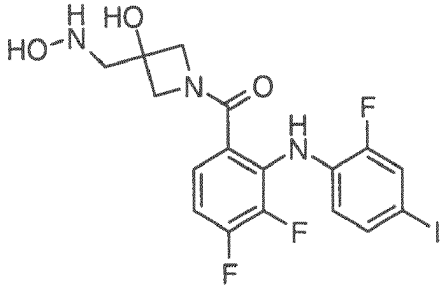
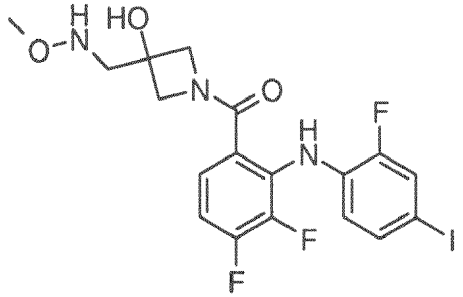
174	
175	
176	

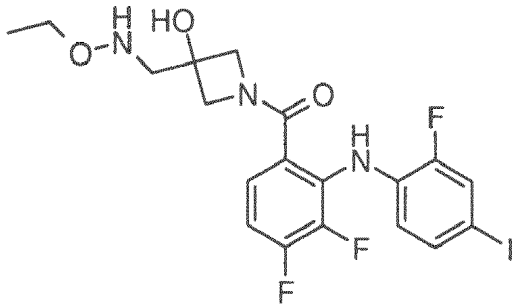
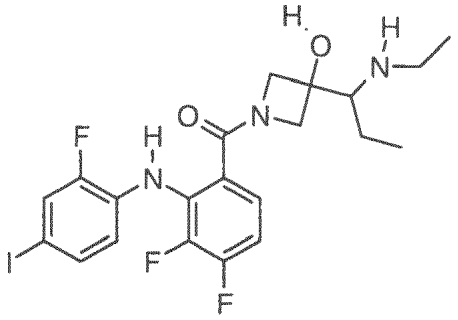
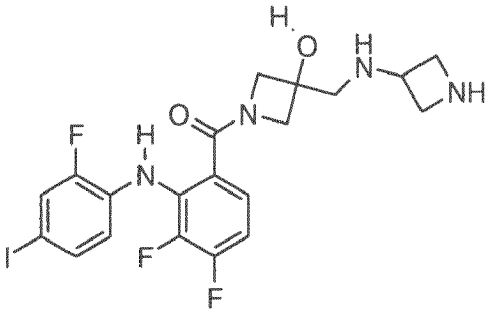
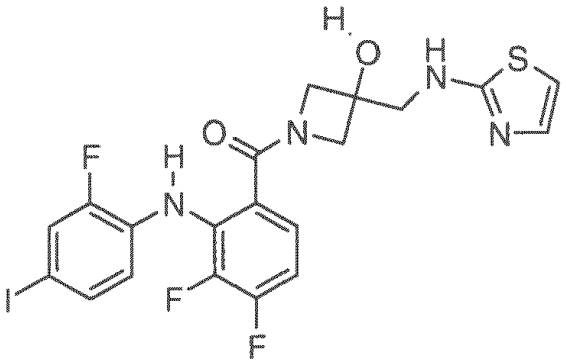
177	
178	
179	

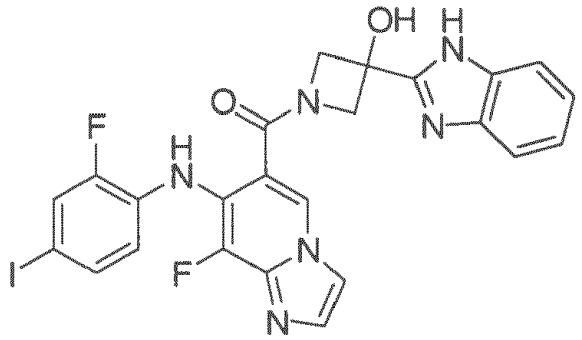
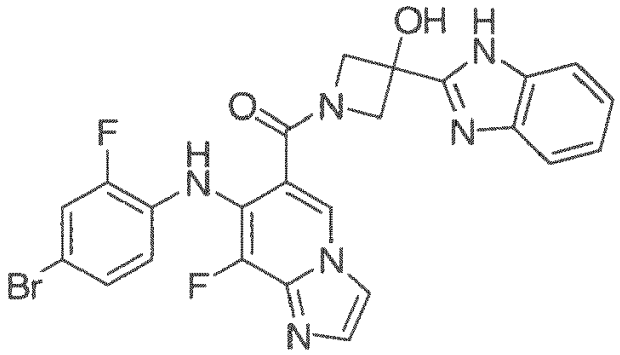
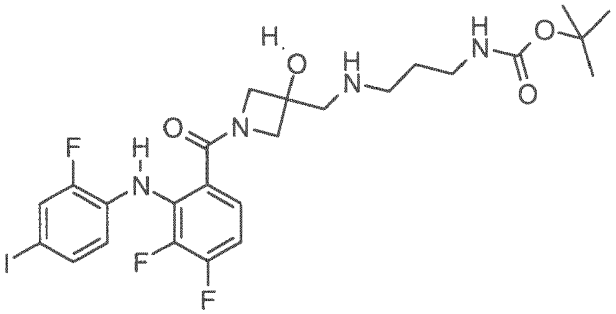
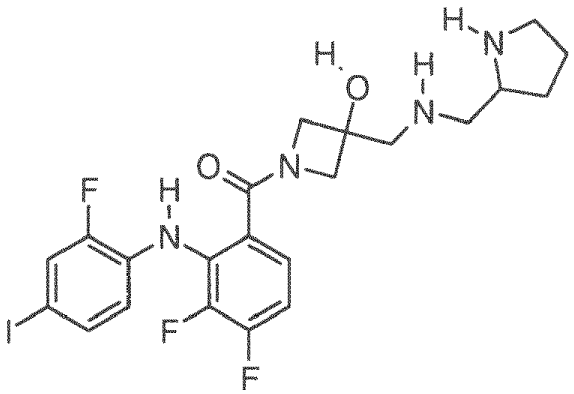
180	
181	
182	
183	

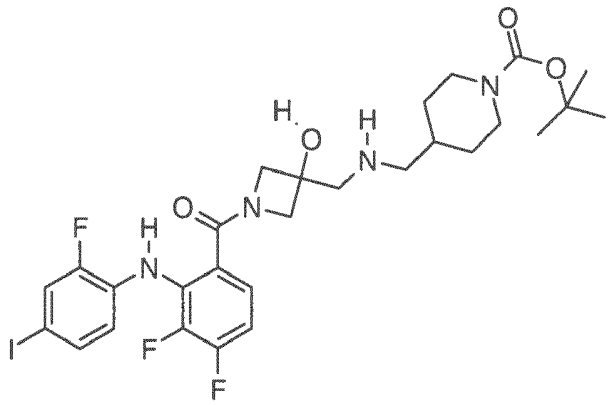
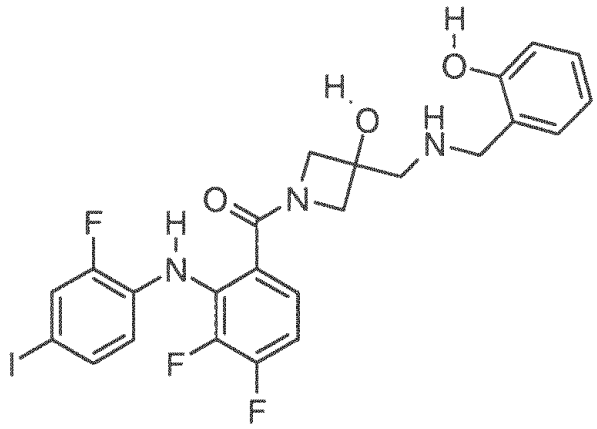
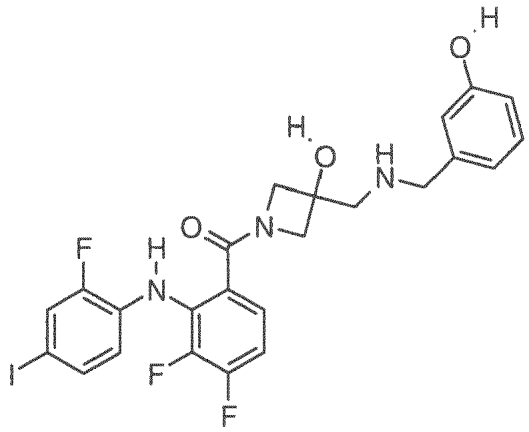
184	
185	
186	
187	

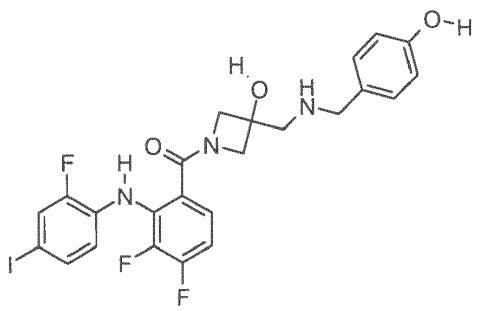
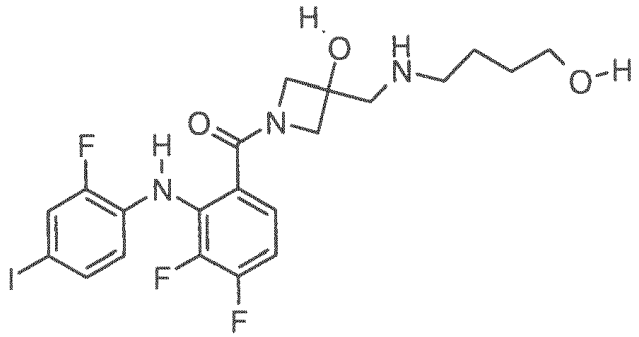
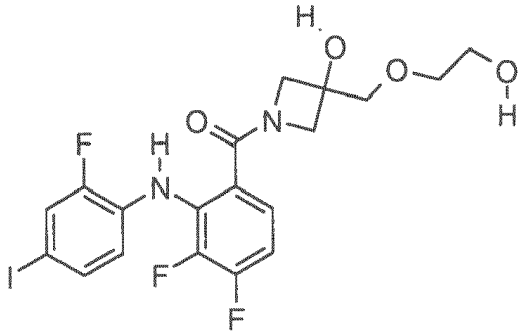
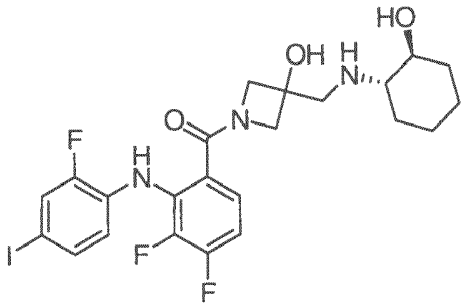
188	
189	
190	
191	

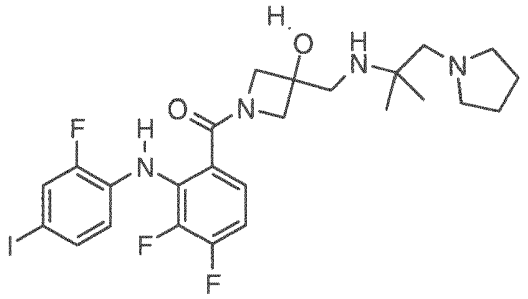
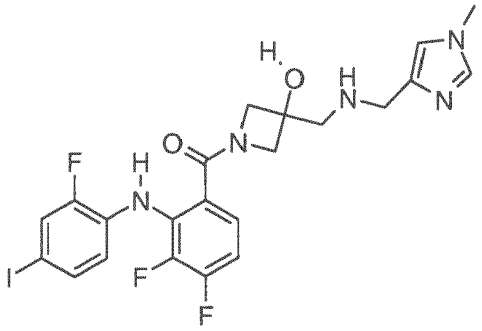
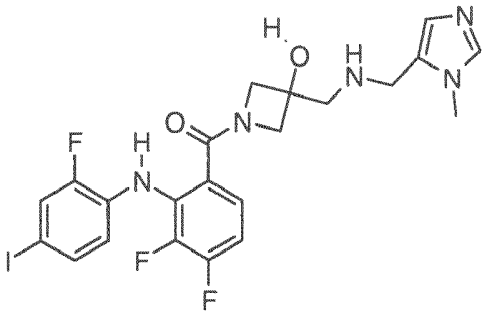
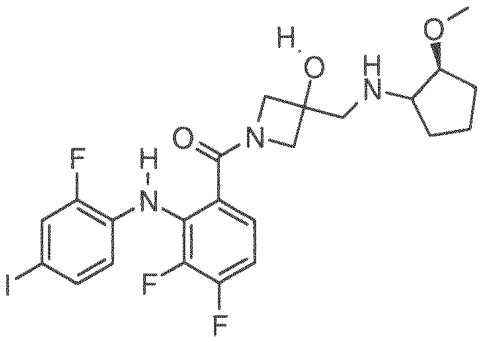
192	
193	
194	
195	

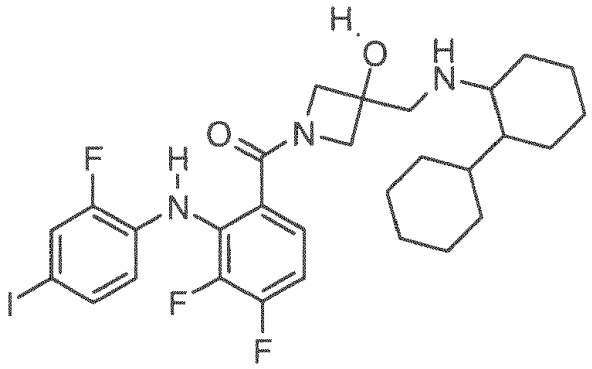
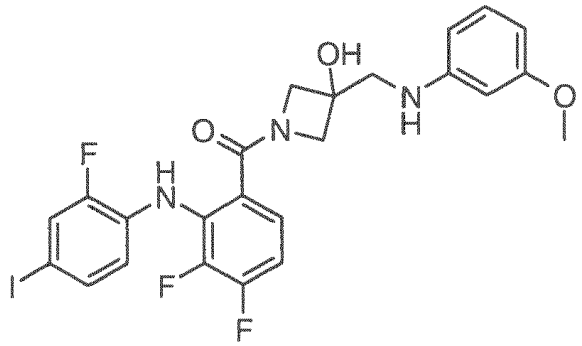
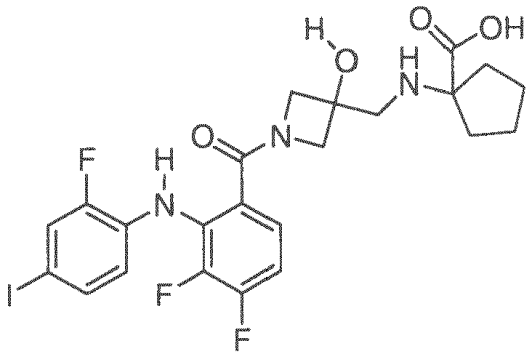
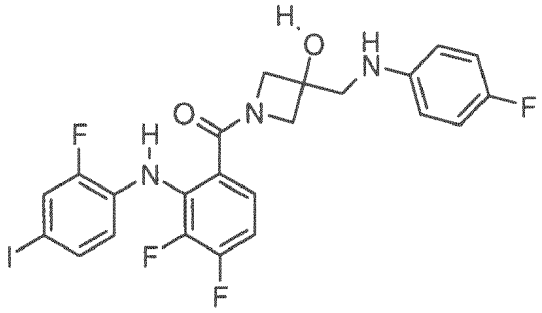
196	
197	
198	
199	

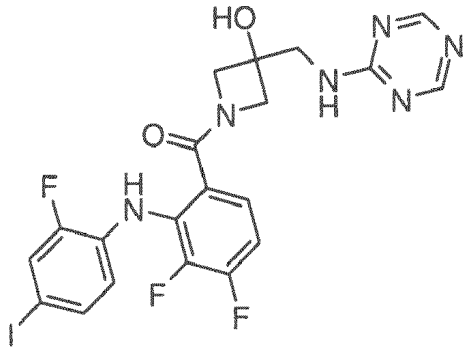
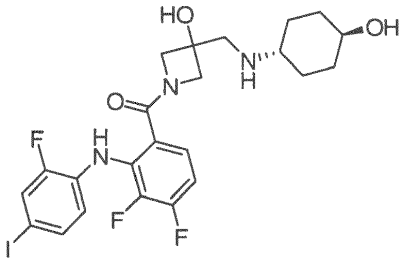
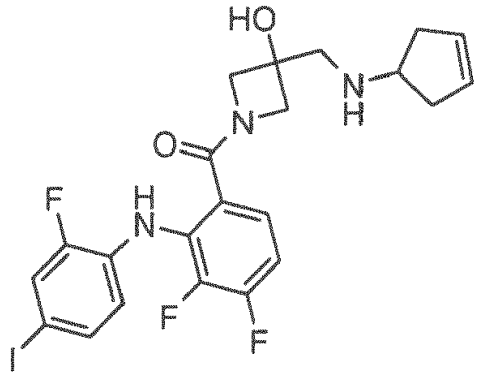
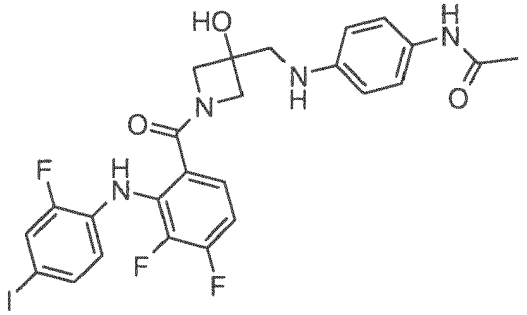
200	
201	
202	
203	

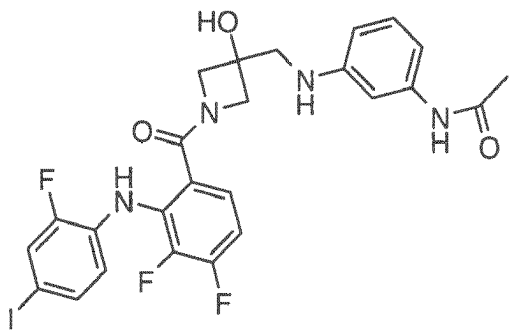
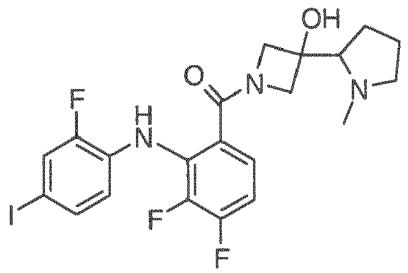
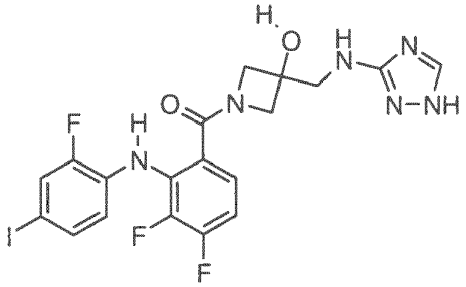
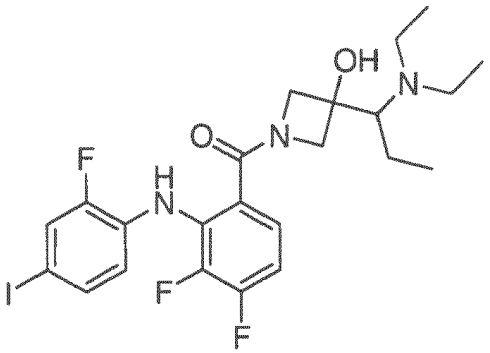
204	
205	
206	

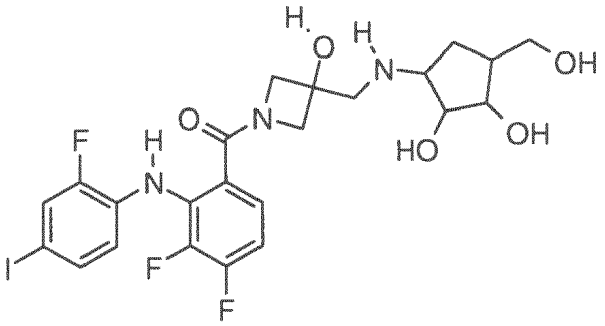
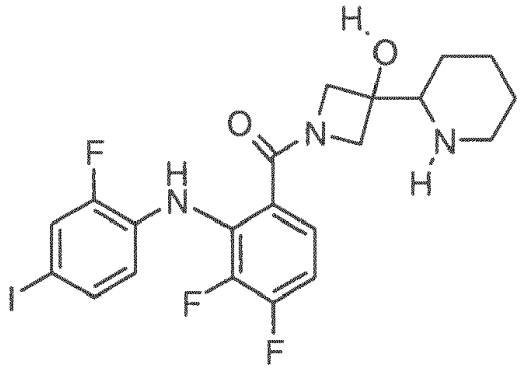
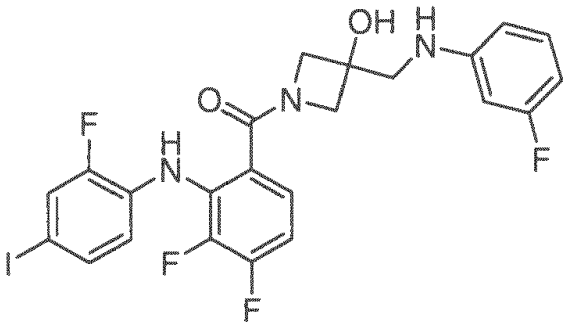
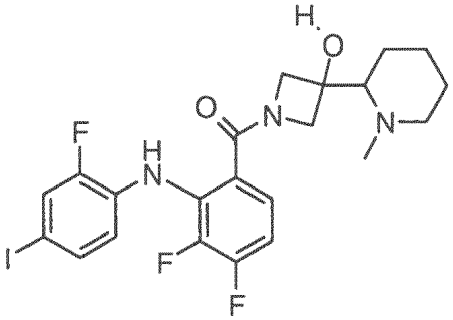
207	
208	
209	
210	

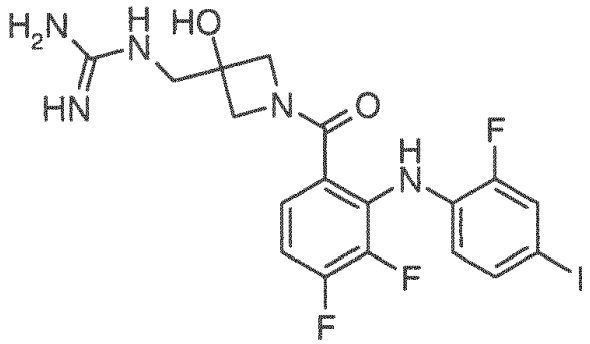
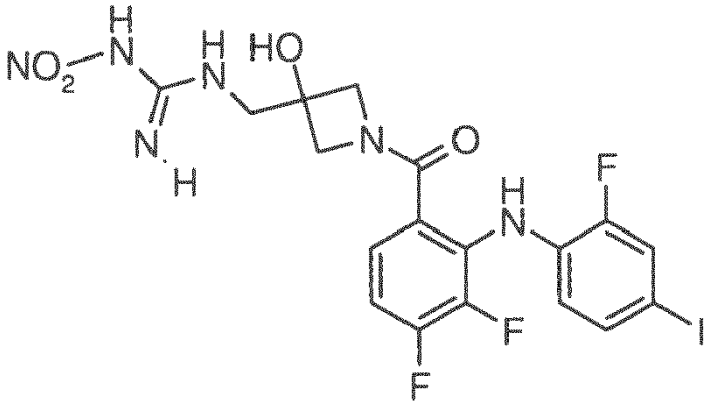
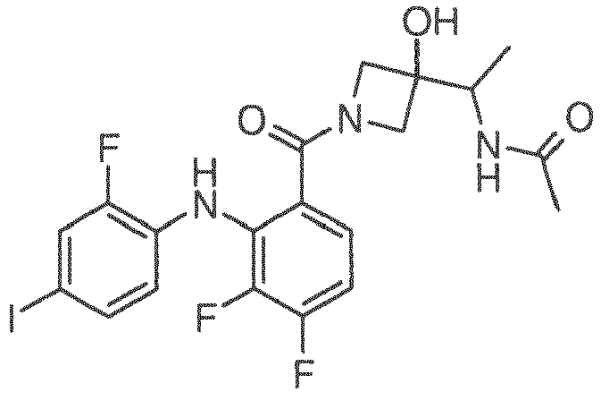
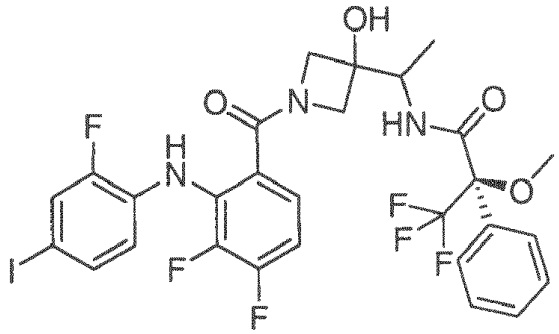
211	
212	
213	
214	

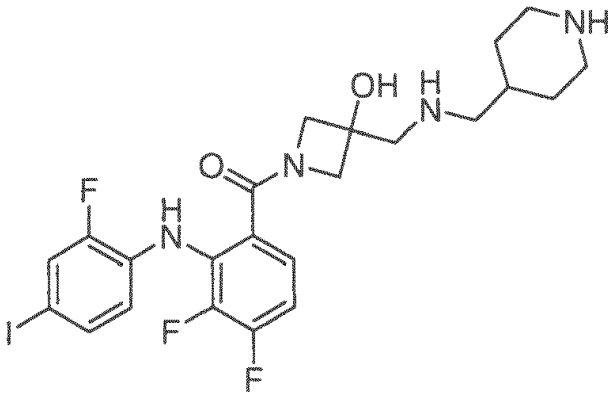
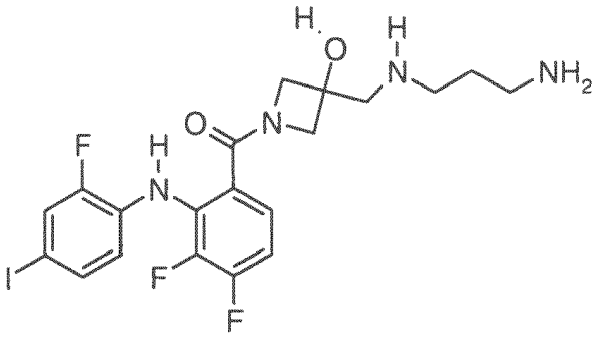
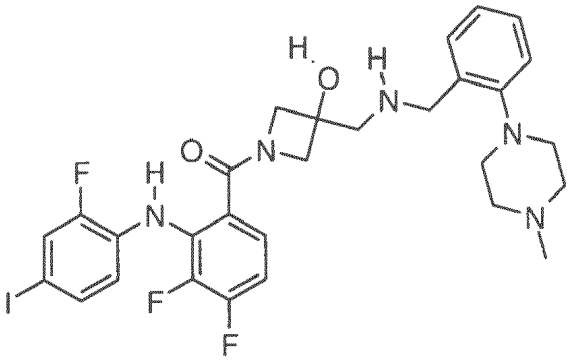
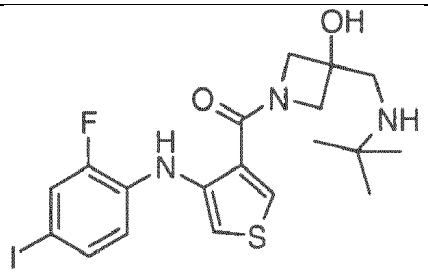
215	
216	
217	
218	

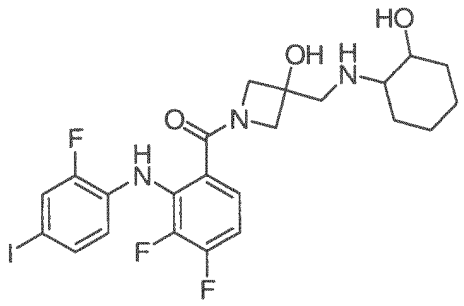
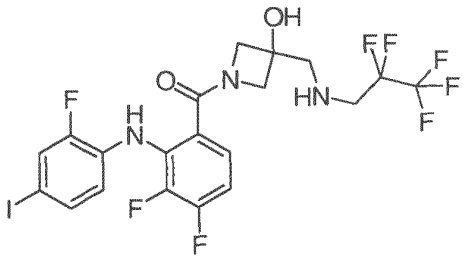
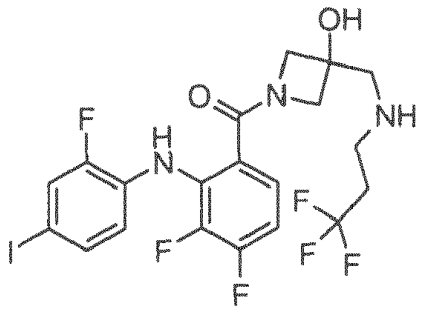
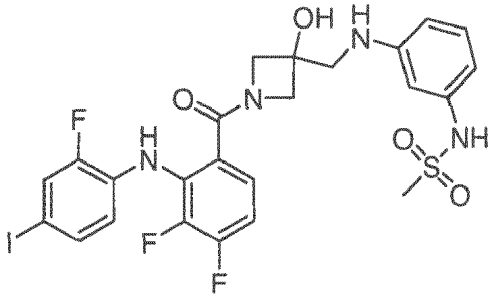
219	
220	
221	
222	

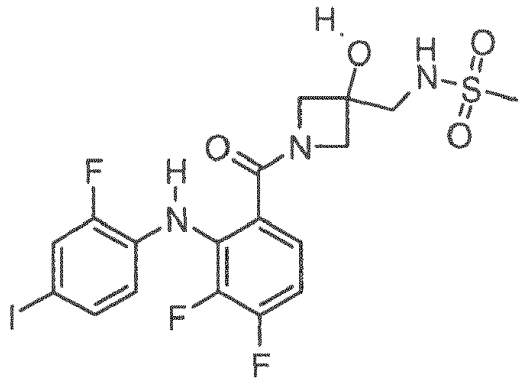
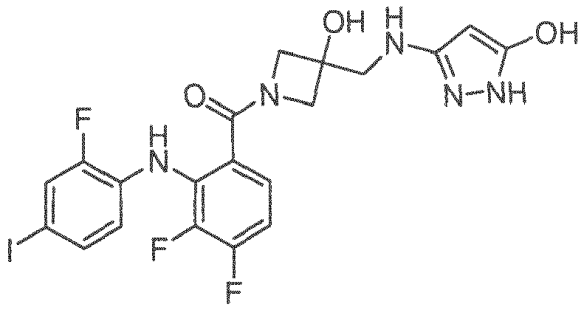
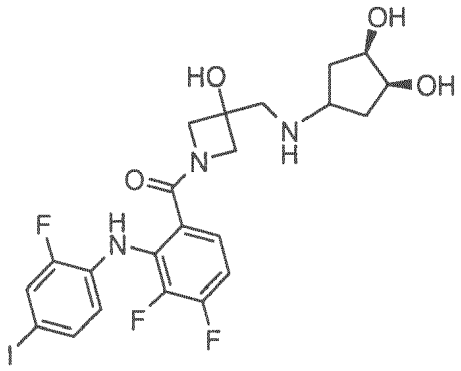
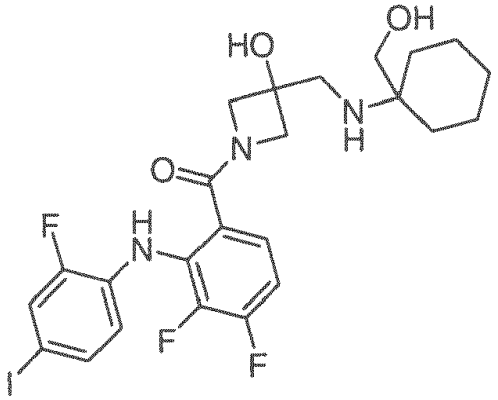
223	
224	
225	
226	

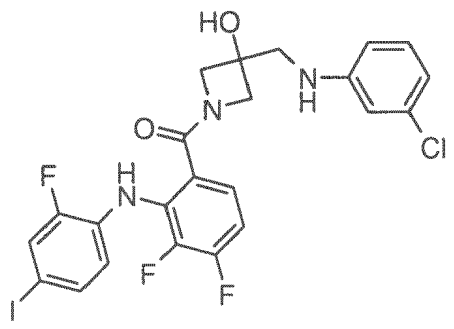
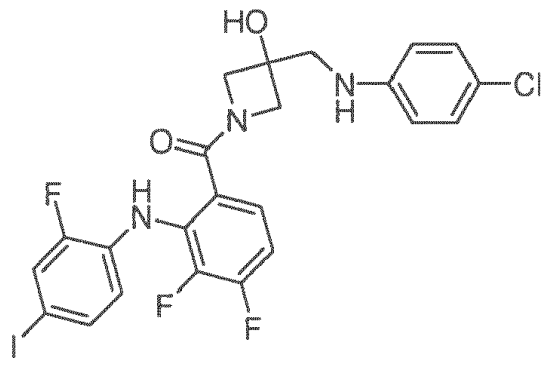
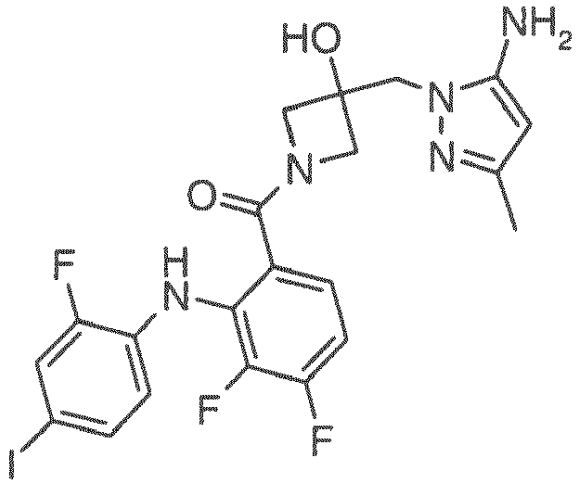
227	
228	
229	
230	

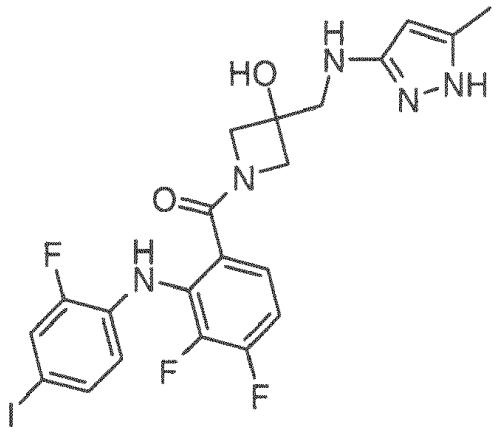
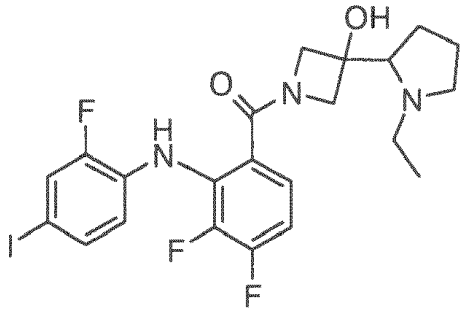
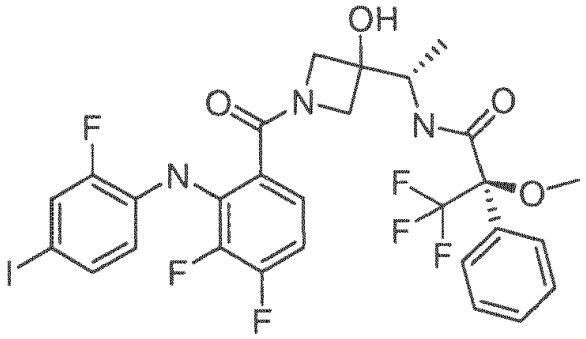
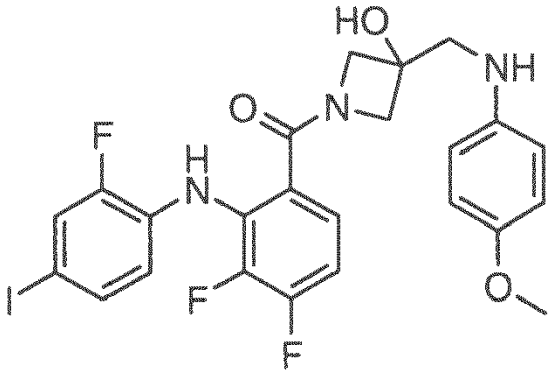
231	
232	
233	
234	

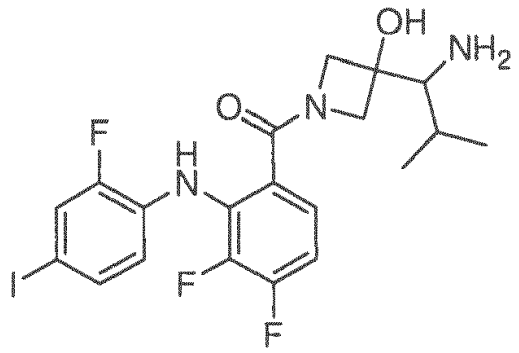
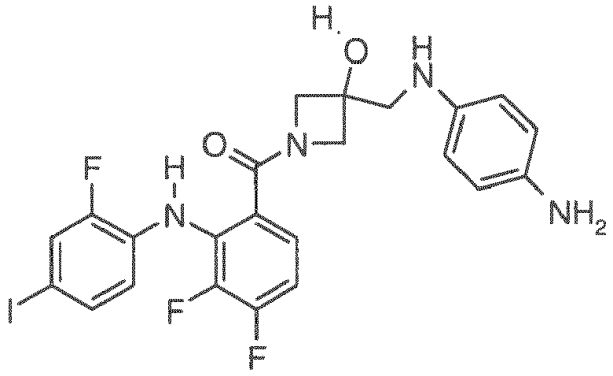
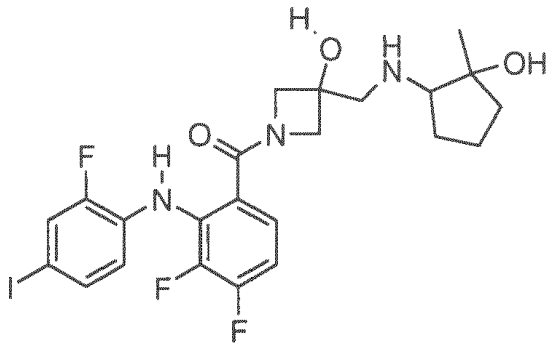
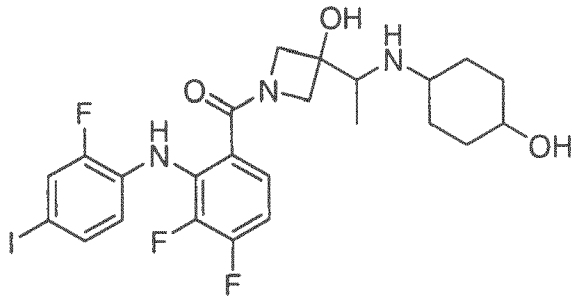
235	
236	
237	
238	

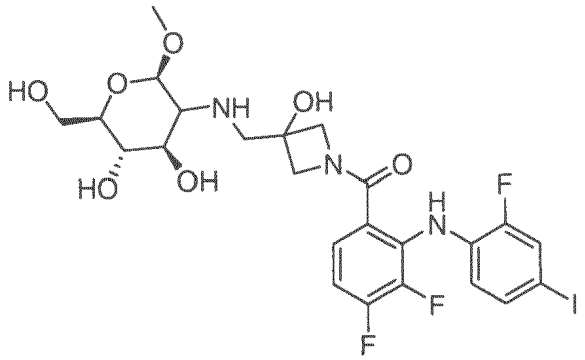
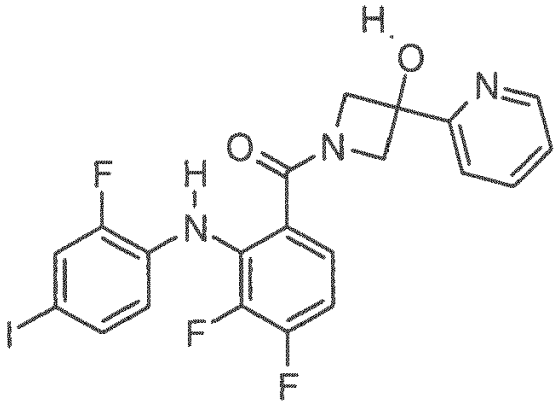
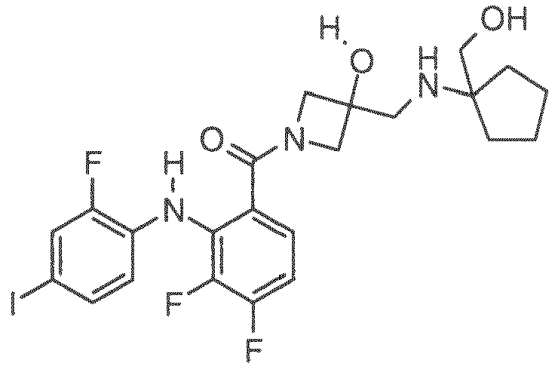
239	
240	
241	
242	

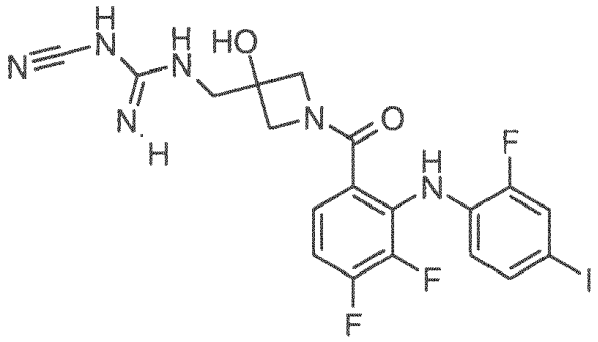
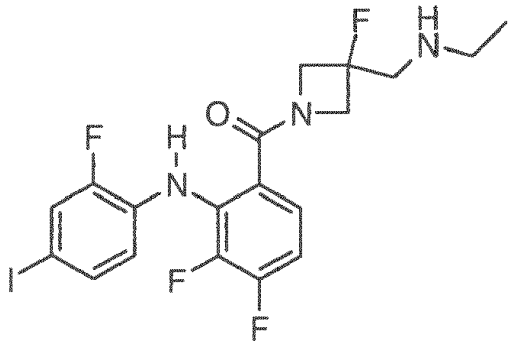
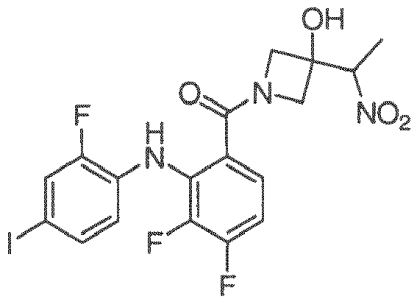
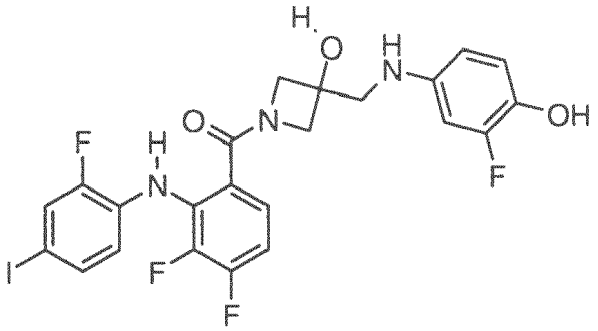
243	
244	
245	
246	

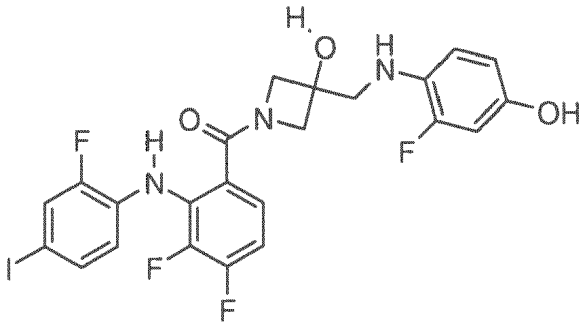
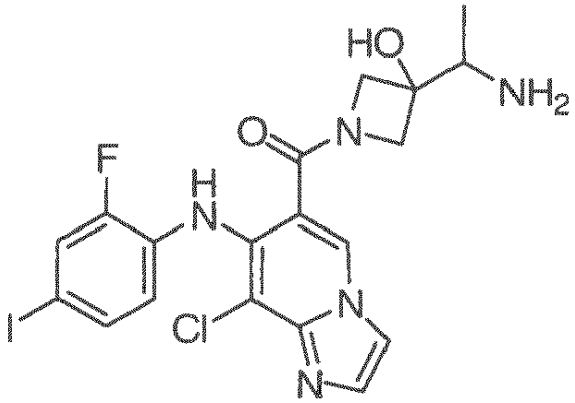
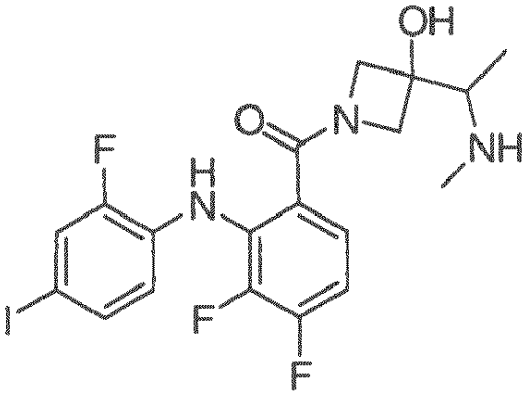
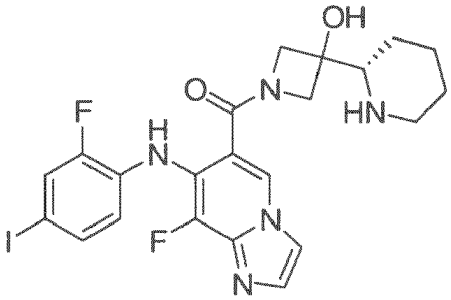
247	
248	
249	

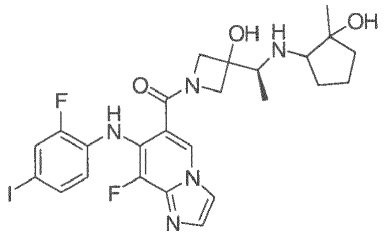
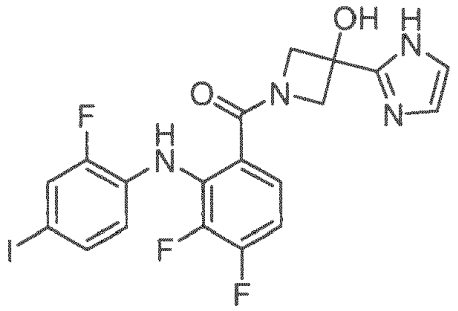
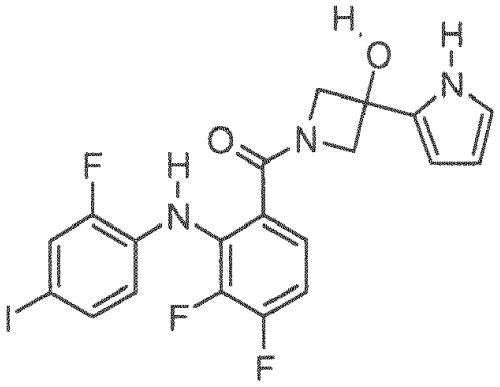
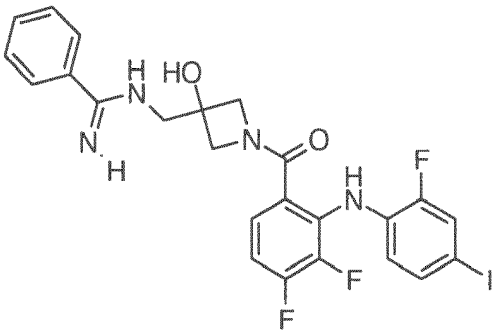
250	
251	
252	
253	

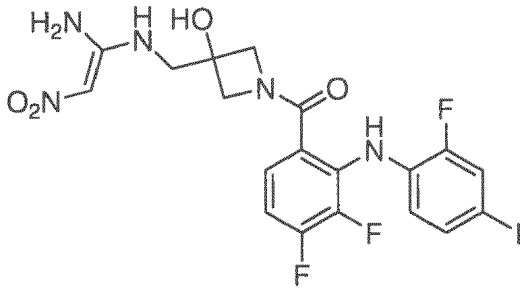
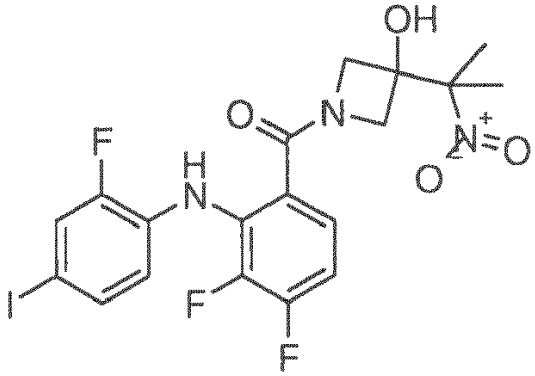
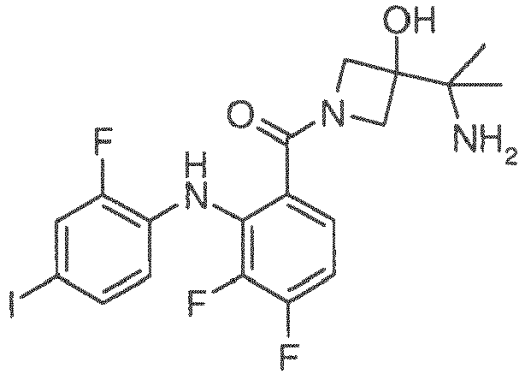
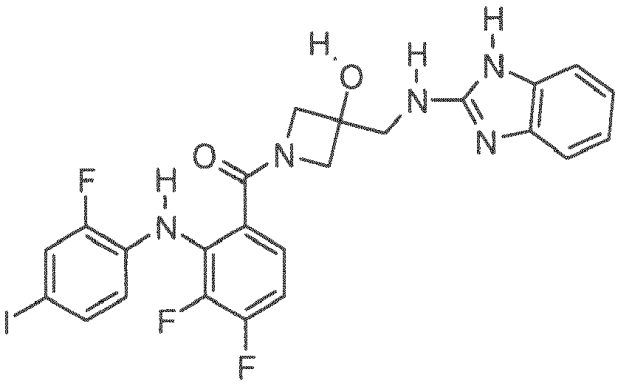
254	
255	
256	
257	

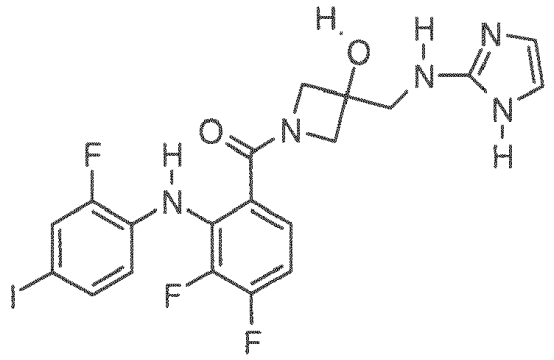
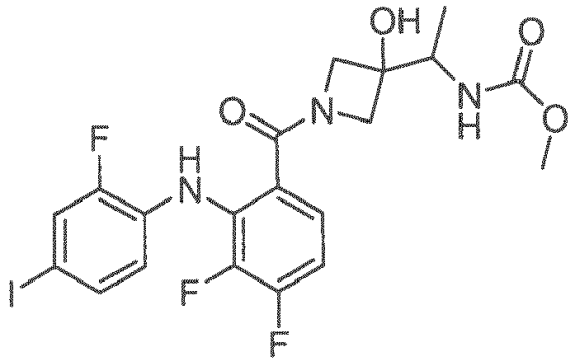
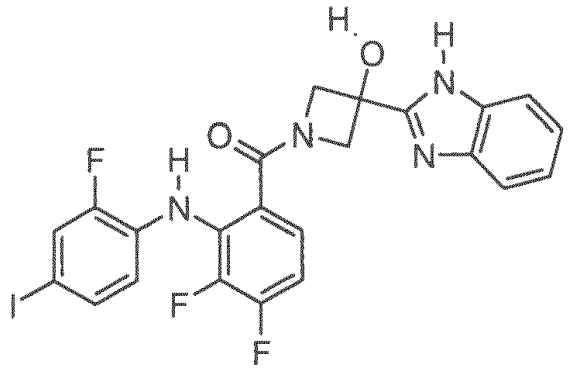
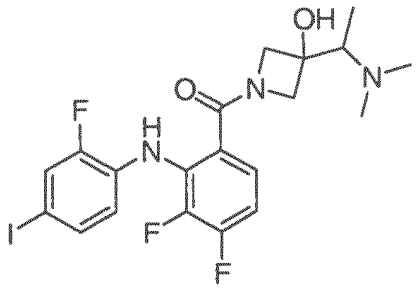
258	
259	
260	

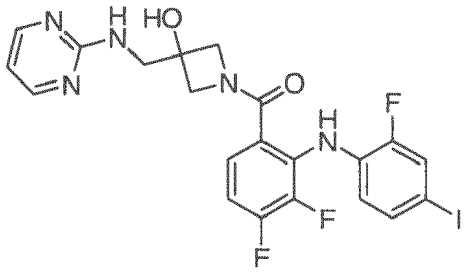
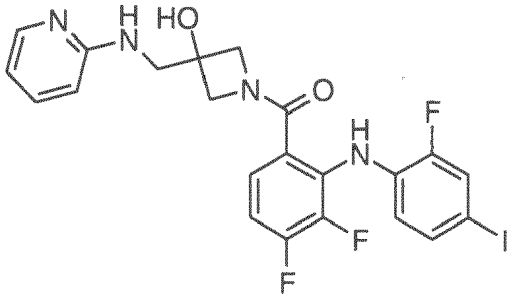
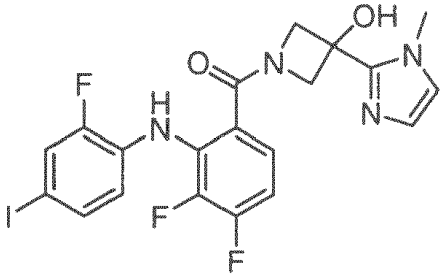
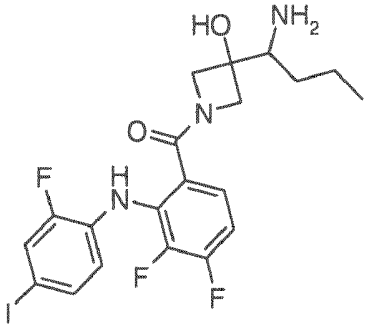
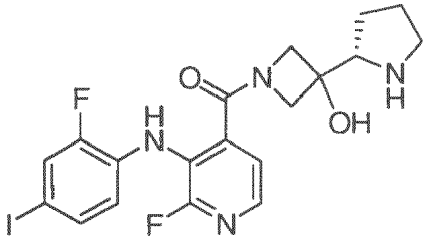
261	
262	
263	
264	

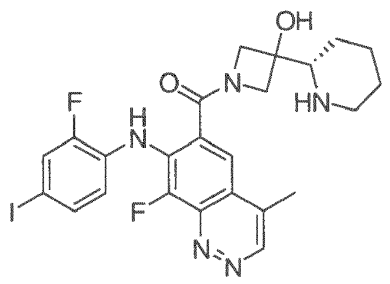
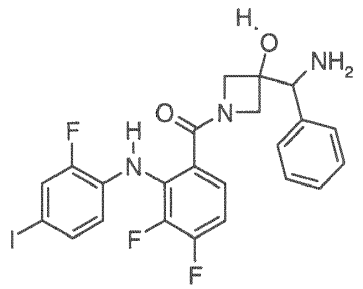
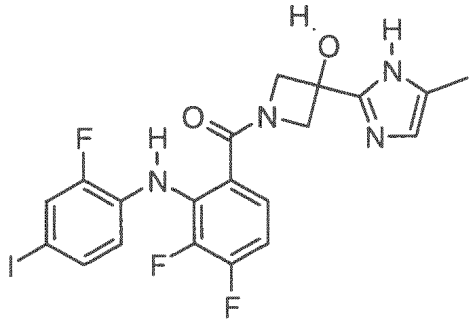
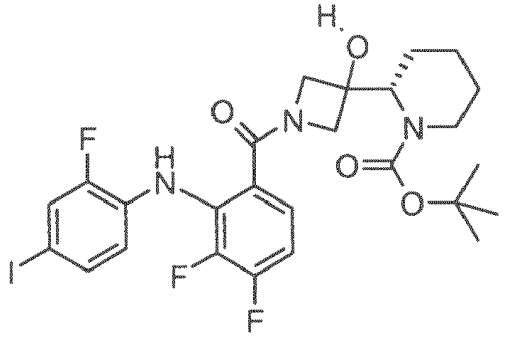
265	
266	
267	
268	

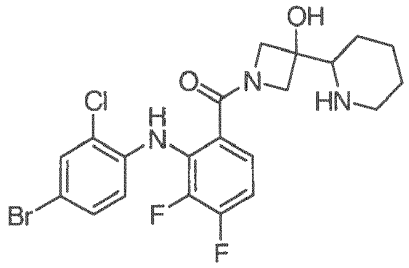
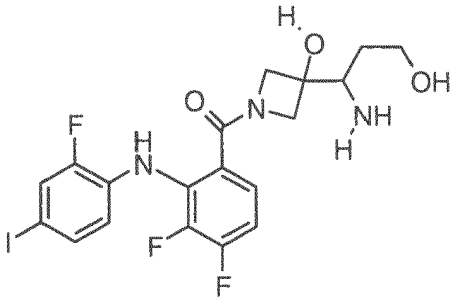
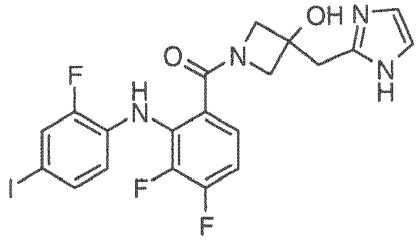
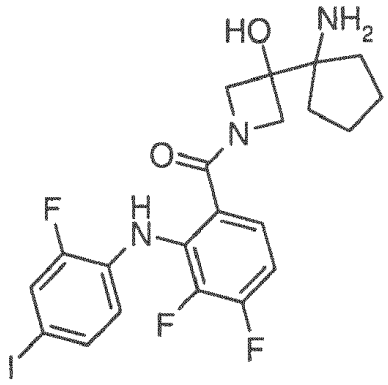
269	
270	
271	
272	

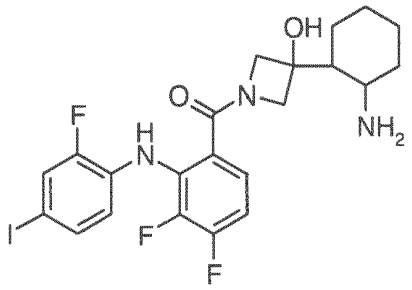
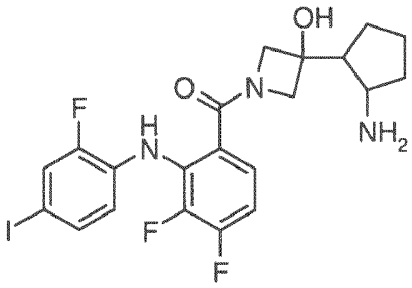
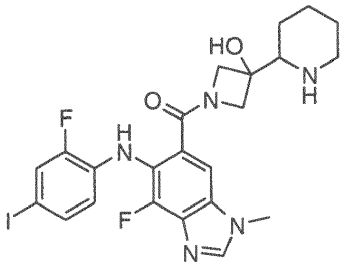
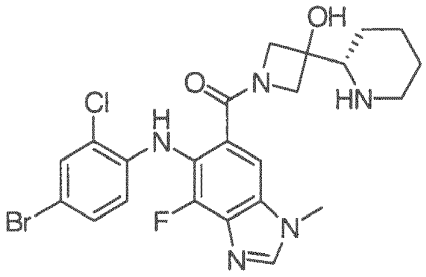
273	
274	
275	
276	

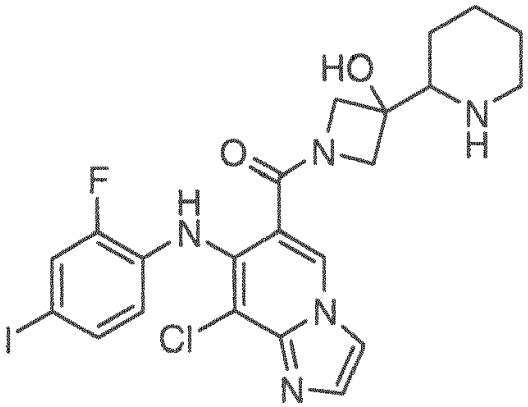
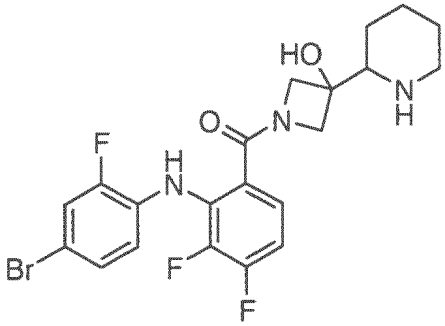
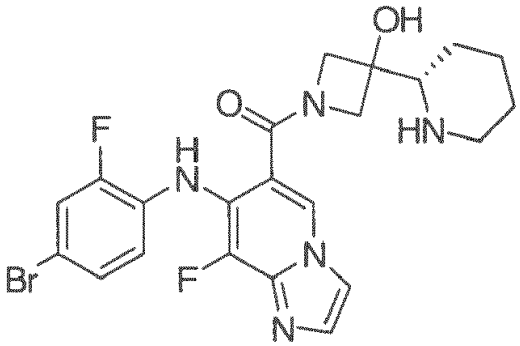
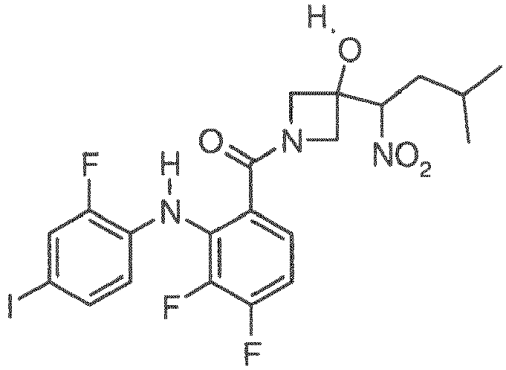
277	
278	
279	
280	

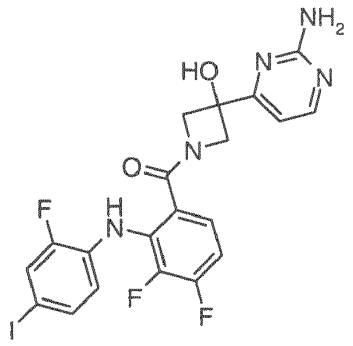
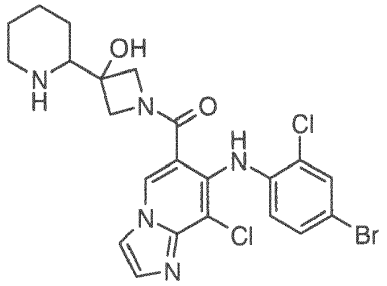
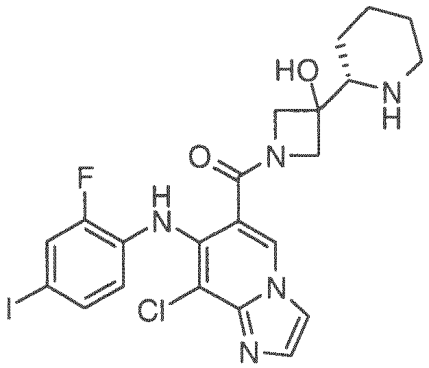
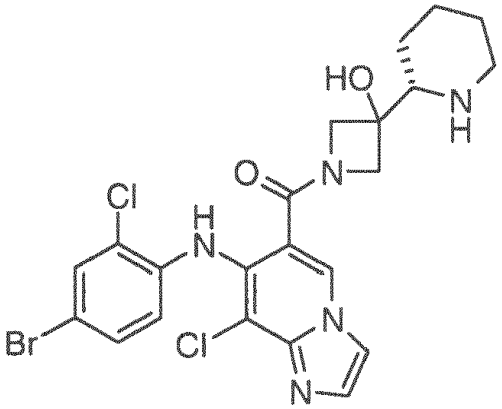
281	
282	
283	
284	
285	

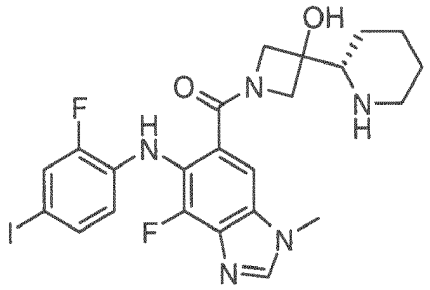
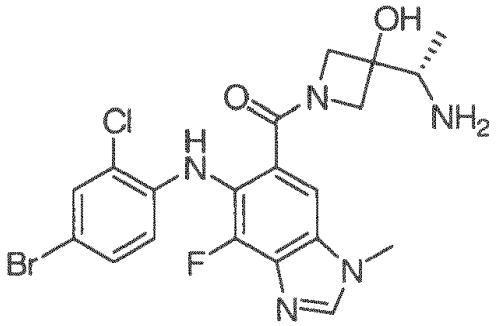
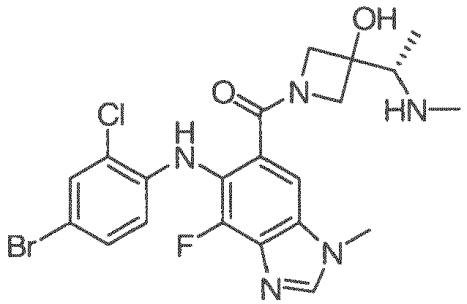
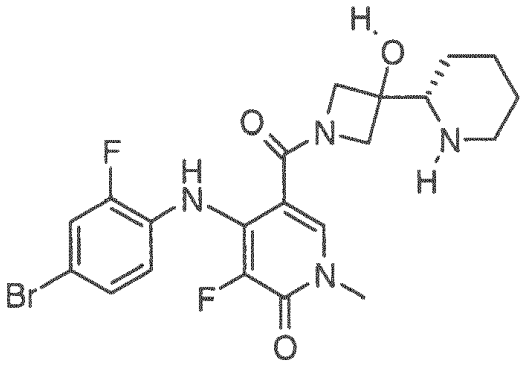
286	
287	
288	
289	

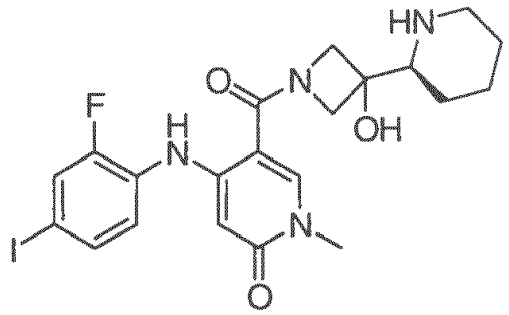
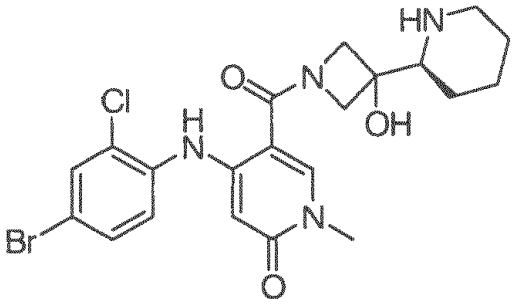
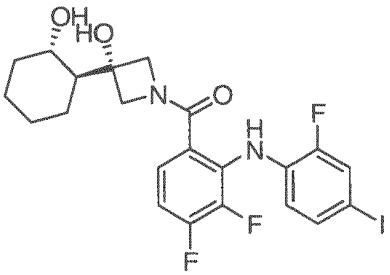
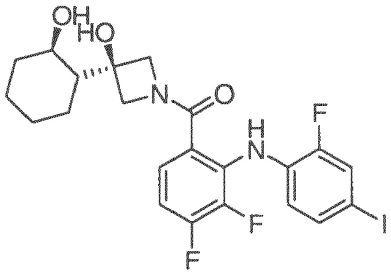
290	
291	
292	
293	

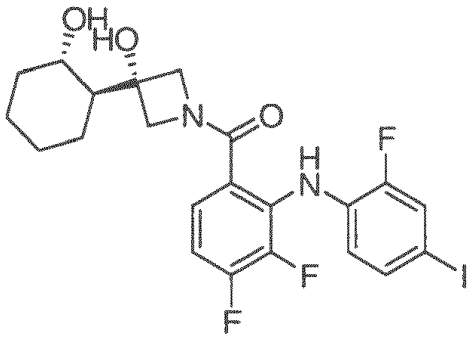
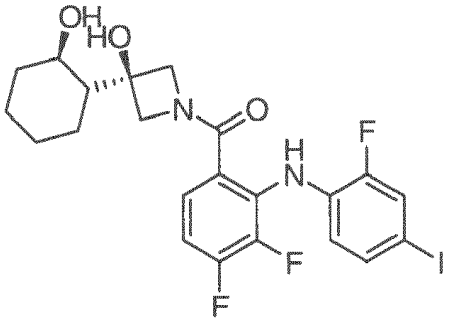
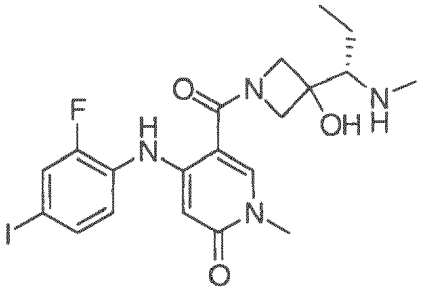
294	
295	
296	
297	

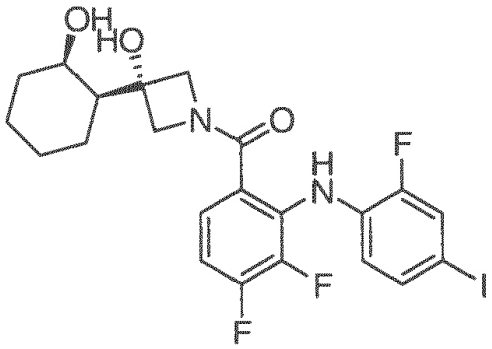
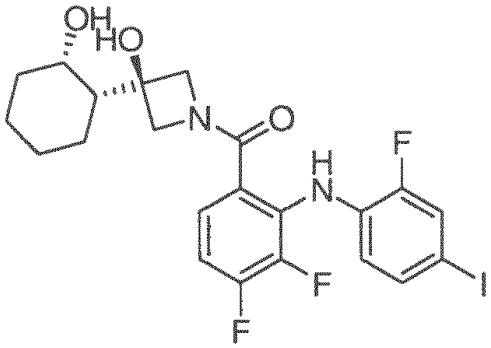
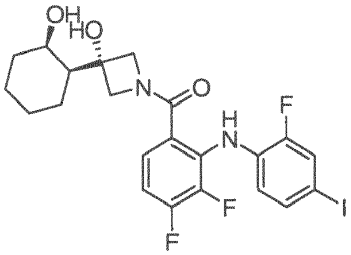
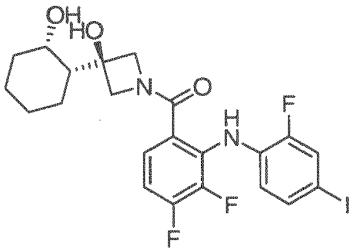
298	
299	
300	
301	

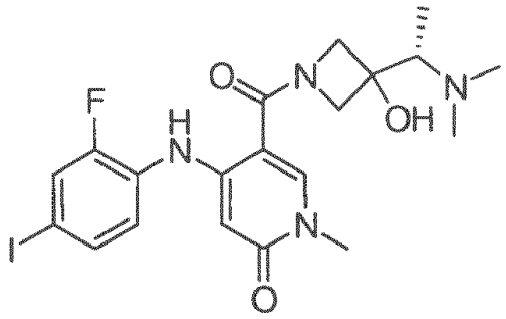
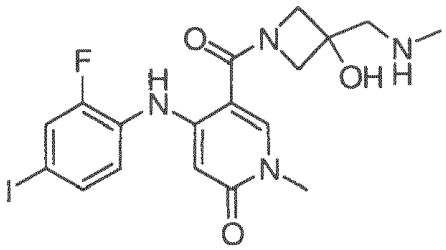
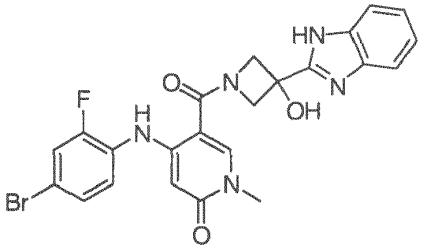
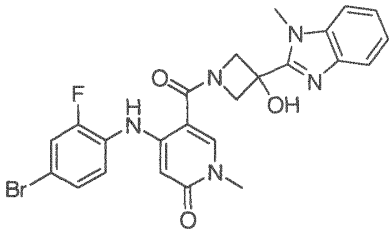
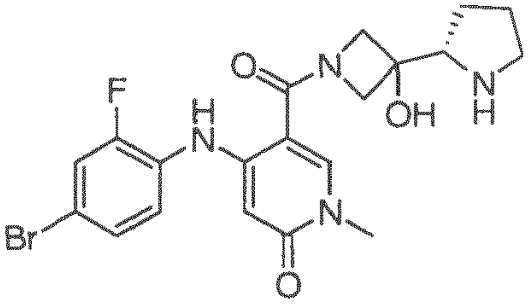
302	
303	
304	
305	

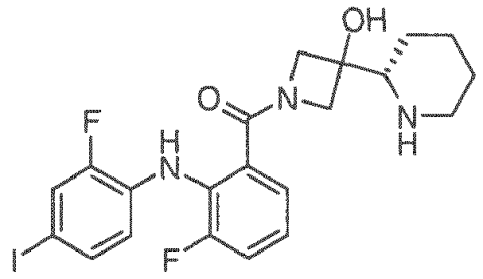
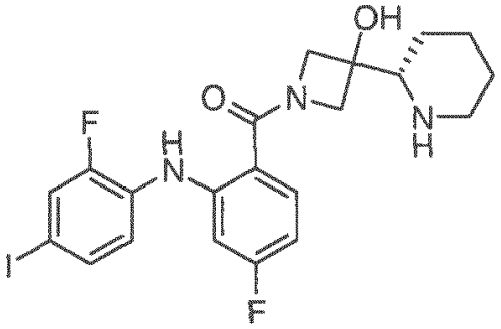
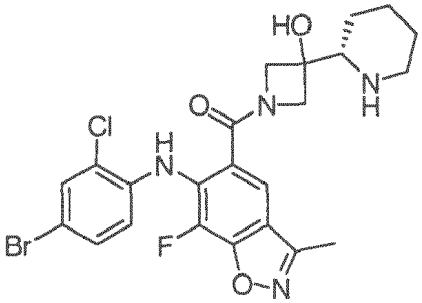
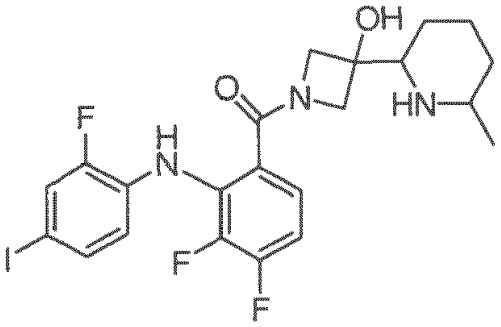
306	
307	
308	
309	

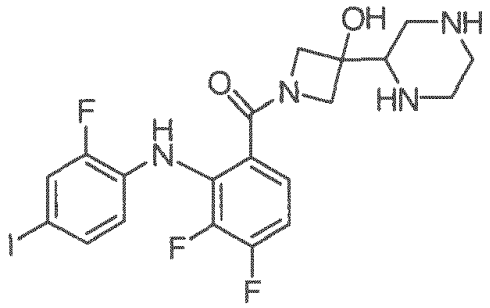
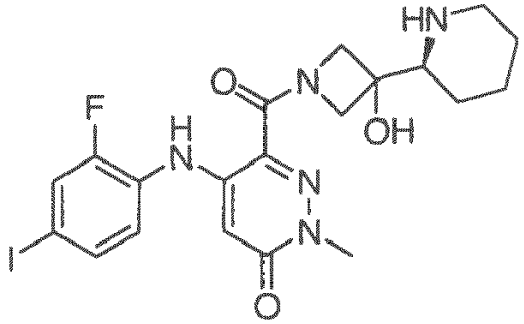
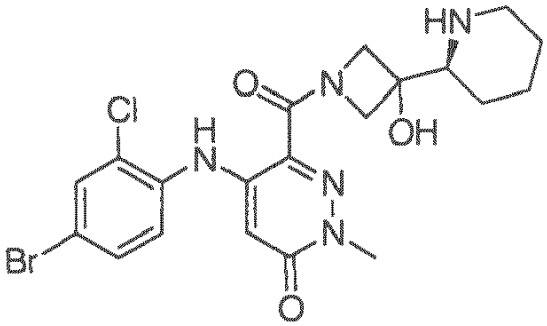
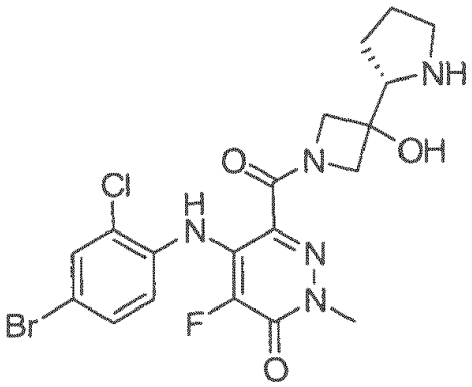
310	
311	
312	 y 

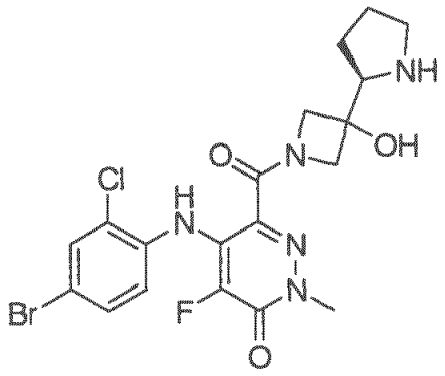
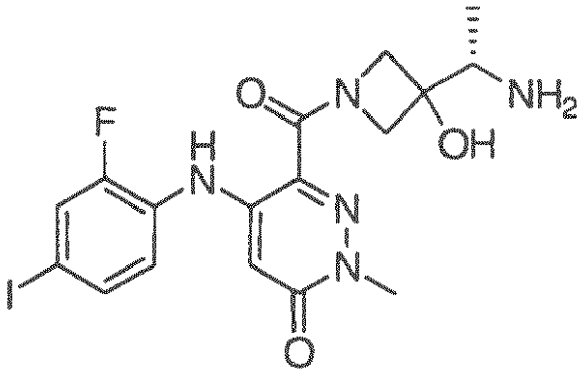
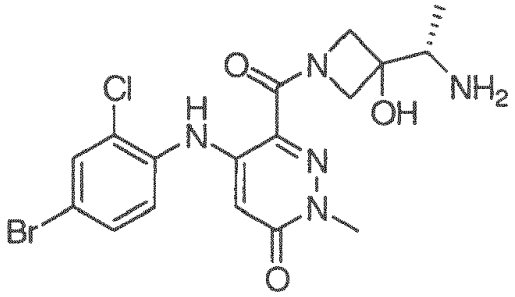
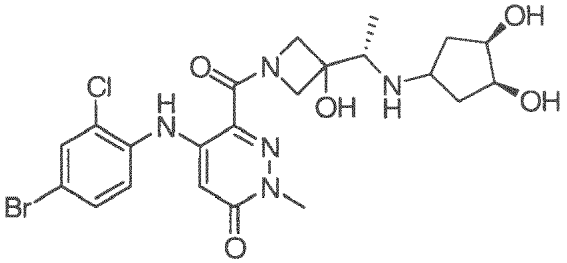
313	
314	
315	

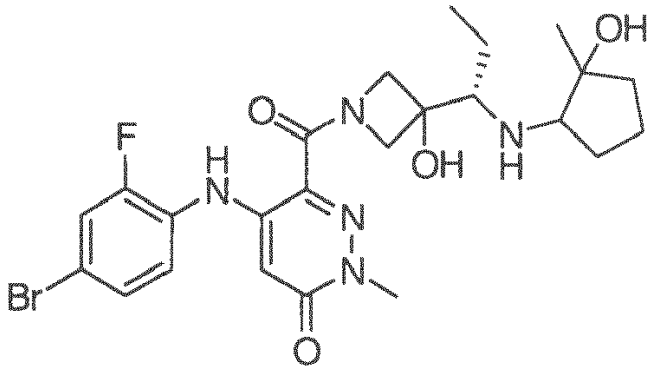
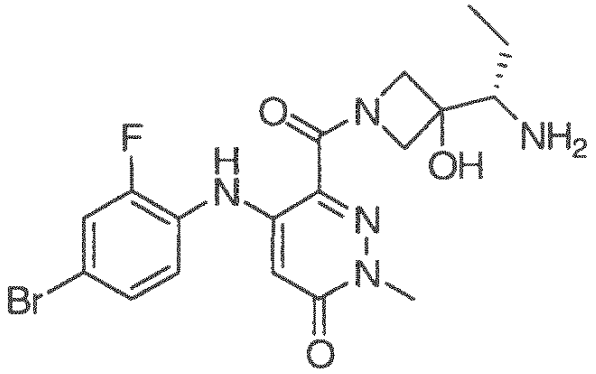
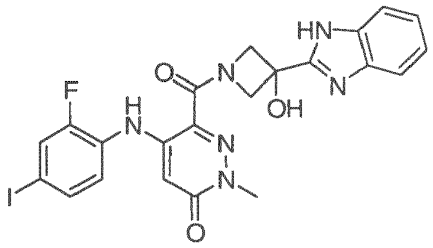
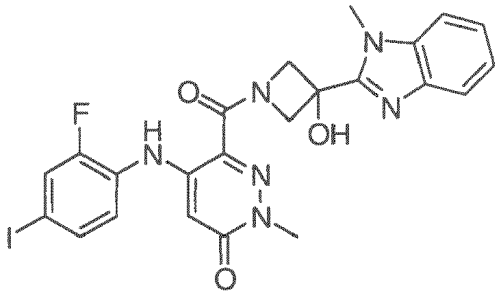
316	 y 
317	
318	

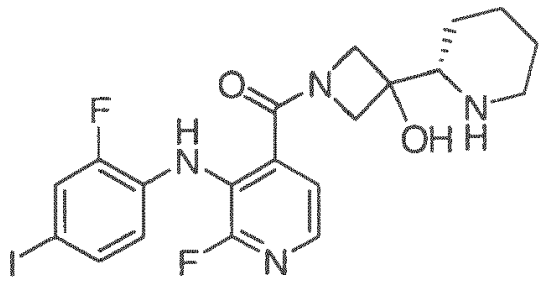
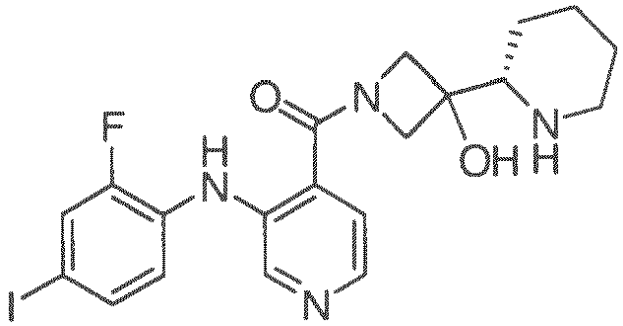
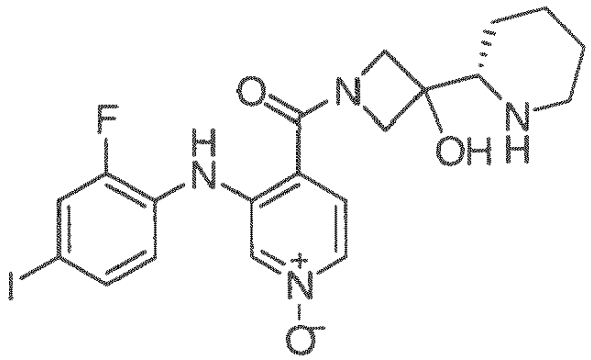
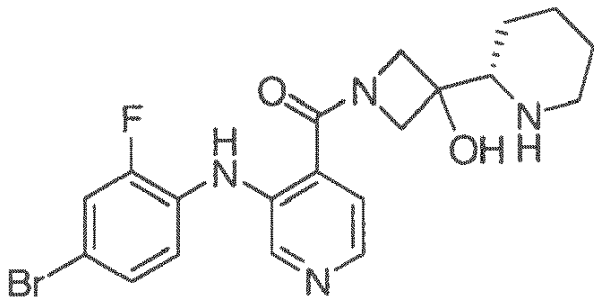
319	
320	
321	
322	
323	

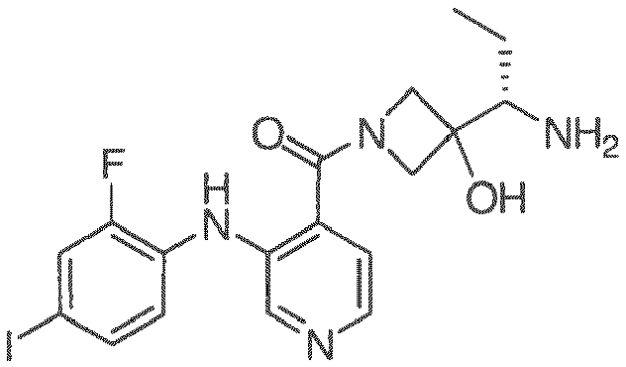
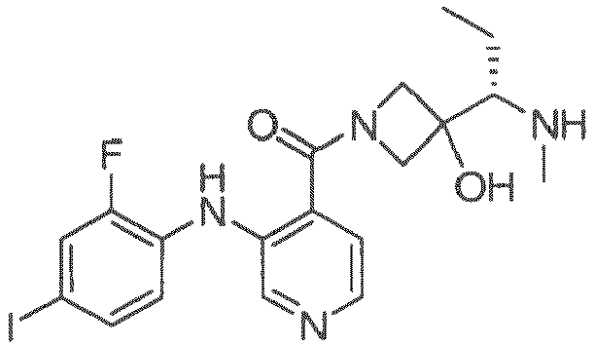
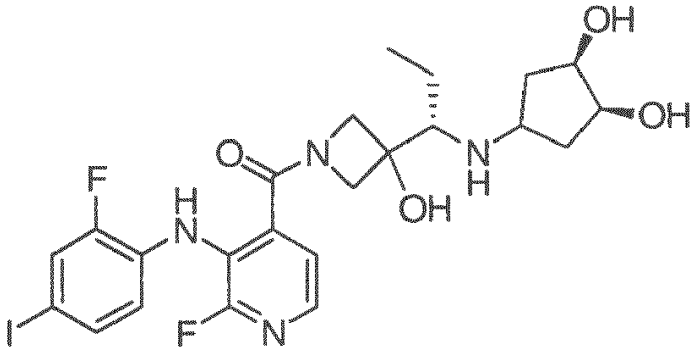
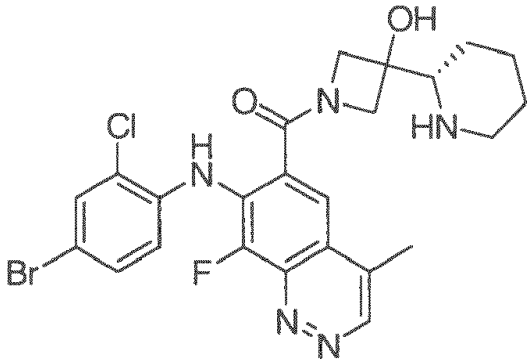
324	
325	
326	
327	

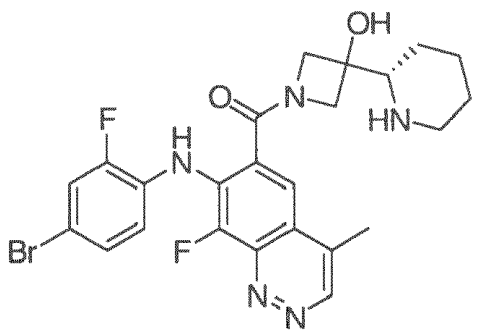
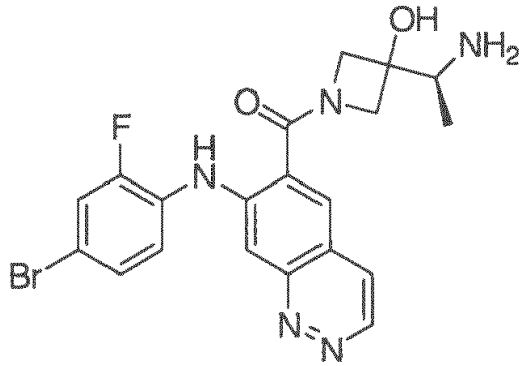
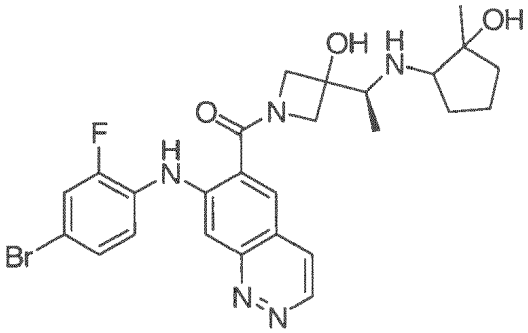
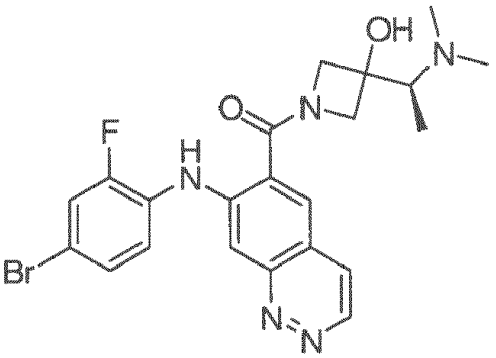
328	
329	
330	
331	

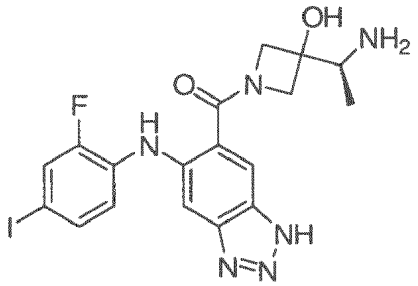
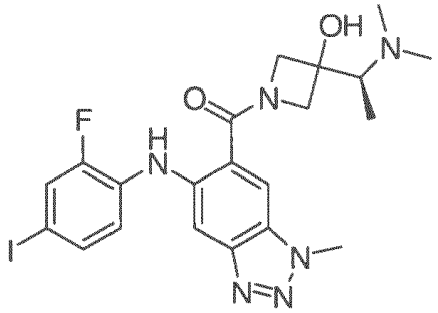
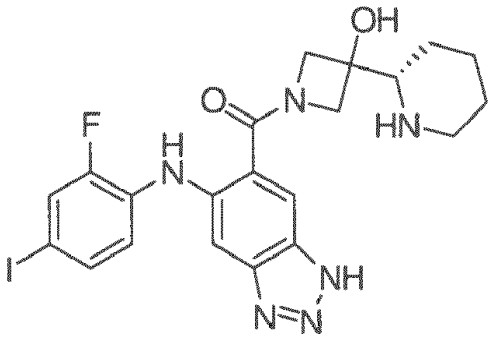
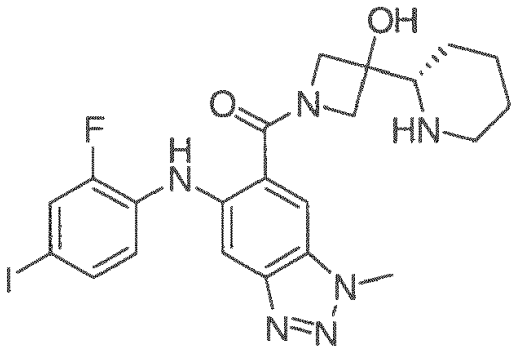
332	
333	
334	
335	

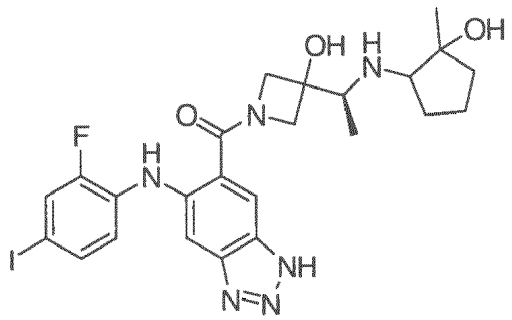
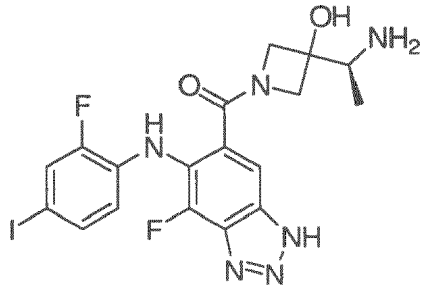
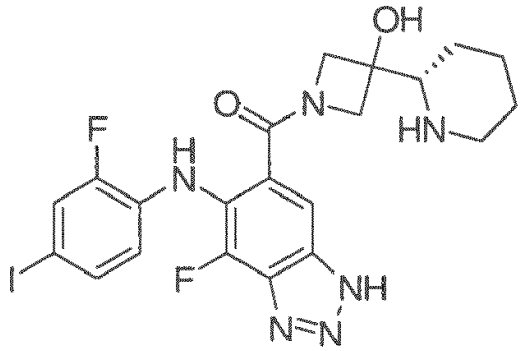
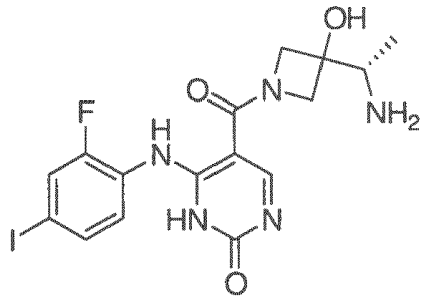
336	
337	
338	
339	

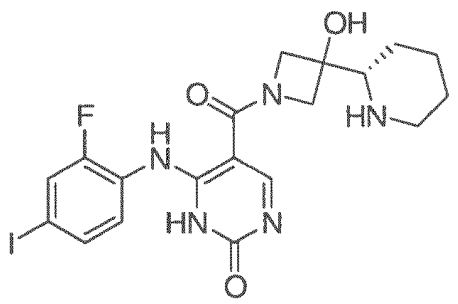
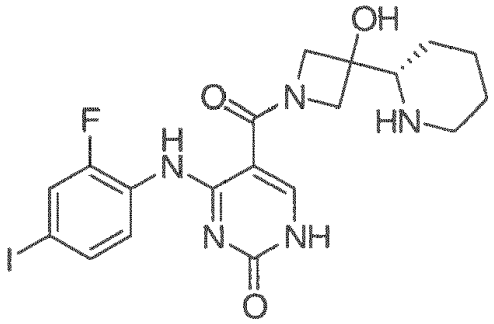
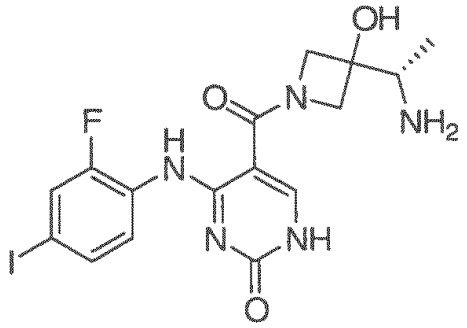
340	
341	
342	
343	

344	
345	
346	
347	

348	
349	
350	
351	

352	
353	
354	
355	

356	
357	
358	
359	

360	
361	
362	

El estado mutacional RAS/RAF en los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos pueden determinarse a partir de muestras de tejido tumoral de los pacientes utilizando métodos conocidos de la técnica, por ejemplo para determinar la presencia o la ausencia de las mutaciones BRaf (por ejemplo $BRaf^{V600E}$), NRas o KRas indicadas anteriormente.

El inhibidor de PI3K GDC-0941 y los inhibidores de MEK, incluyendo GDC-0973/XL518 de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas además de solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales commo el agua y el etanol, y se pretende que la invencion comprende formas tanto solvatadas como no solvatadas.

El inhibidor de PI3K GDC-0941 y los inhibidores de MEK, incluyendo GDC-0973/XL518, de la presente invención pueden existir también en diferentes formas tautoméricas, y la totalidad de dichas formas se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Entre los tautómeros de valencia se incluyen las interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

El inhibidor de PI3K GDC-0941 y los inhibidores de MEK, incluyendo GDC-0973/XL518, de la presente invención

también pueden marcarse isotópicamente, es decir, se sustituye uno o más átomos por un átomo que presenta una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente observado naturalmente. Todos los isótopos de cualquier átomo particular tal como se especifica se encuentran contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Entre los isótopos ejemplares que pueden incorporarse en el inhibidor de PI3K GDC-0941 y en los inhibidores de MEK, incluyendo GDC-0973/XL518 se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{121}I. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo los marcados con ^{3}H y ^{14}C) resultan útiles en ensayos de distribución en los tejidos del compuesto y/o el sustrato. Los isótopos de tritio (^{3}H) y de carbono 14 (^{14}C) resultan útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (^{2}H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo una semivida in vivo incrementada o necesidades de dosis menores) y por lo tanto puede resultar preferente bajo algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F resultan útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar el nivel de ocupación de receptores del sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo marcado no isotópicamente.

El inhibidor de PI3K GDC-0941 y los inhibidores de MEK, incluyendo GDC-0973/XL518 de la presente invención pueden administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende GDC-0941 y una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de mEK, incluyendo GDC-0973/XL518, en el que dichas composiciones farmacéuticas comprenden uno o más de portador, glidante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Los portadores, diluyentes o excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y entre ellos se incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes y agua. El portador, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y propósito para el que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los solventes se seleccionan generalmente basándose en solventes reconocidos por el experto en la materia como seguros (GRAS) para la administración en un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Entre los solventes acuosas adecuados se incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de los mismos. Las composiciones también pueden incluirse uno o más tampones, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, glidantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos, proporcionando una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las composiciones pueden prepararse utilizando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia farmacológica en masa (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de acomplejamiento conocido) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más excipientes indicados anteriormente.

Entre las composiciones farmacéuticas se incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración detalladas en la presente memoria. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualesquiera métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. Se encuentran generalmente técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed., 1995, Mack Publishing Co., Easton, PA. Entre dichos métodos se incluye la etapa de asociar el ingrediente activo al portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, en caso necesario, conformando el producto.

También se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente solicitud métodos de tratamiento de un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con la combinación de los productos metabólicos in vivo de GDC-0941 y los inhibidores de MEK indicados en la presente memoria, incluyendo GDC-0973/XL-518, de acuerdo con los regímenes indicados anteriormente. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación y corte enzimático.

Ejemplos

Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: eficacia in vivo de la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 en un grupo de líneas celulares de melanoma y de CPCNP utilizando un ensayo de viabilidad CellTiterGlo de 4 días

Se utilizó Calcusyn, un programa que aplica el método de Chau y Talalay (1984) de cálculo de la sinergia, para calcular el índice de combinación y, de esta manera, determinar el nivel de sinergia (figura 1). Se observó sinergia fuerte, tal como indican los valores del índice de combinación ≤0,3, en la mayoría de las líneas celulares de melanoma, aproximadamente el 60% de las cuales portan mutaciones oncogénicas en BRAF. Se observó sinergia, tal como indica los valores del índice de combinación ≤0,7, o sinergia fuerte, en todas excepto en una de las líneas celulares de CPCNP, de las cuales aproximadamente la mitad portaba mutaciones oncogénicas en KRAS.

Ejemplo 2: GDC-0973 y GDC-0941 como agentes terapéuticos en modelos de xenoinjerto NCI-H2122 (NSCLC, $KRAS^{G12C}$, PI3K/PTEN WT) y A2058 (Melanoma, $BRAF^{V600E}$, $PTEN^{null}$)

Ambos modelos mostraban una sensibilidad moderada a GDC-0973 o a GDC-0941 como agentes individuales; sin embargo, ninguno de los dos presentaba una sensibilidad exquisita a cualquiera de los fármacos por sí solo, resultando en un retraso del crecimiento tumoral, pero no estasis o regresión. Por lo tanto, la actividad de la ruta para tanto MEK como PI3K resulta evidente en cada modelo, convirtiendo a estos modelos en relevantes para la evaluación de las combinaciones de inhibidores de MEK y de PI3K. Se trataron animales portadores de tumor NCI-H2122 con GDC-0973 (5 mg/kg, diariamente), GDC-0941 (50 mg/kg, diariamente) o la combinación. Los tumores de NCI-H2122 mostraron sensibilidad frente al agente único GDC-0973, con inhibición del crecimiento tumoral (ICT, respecto al control de vehículo) de 57% en el brazo de 5 mg/kg QD (figura 2). De manera similar, los tumores de NCI-H2122 también eran sensibles al agente único GDC-0941, con una ICT de 73% en el brazo de 30 mg/kg (figura 2). La combinación de GDC-0973 y GDC-0941 resultó en una marcada mejora de la eficacia en comparación con los agentes individuales a ambos niveles de dosis, resultando en un ICT de 98%, o estasis tumoral (figura 2). Las pruebas t de Student de comparación de las dosis moderadas de GDC-0973 o GDC-0941 respecto a la combinación de los dos agentes reveló que el efecto antitumoral era estadísticamente significativo (prueba t de Student, p=0,032, p=0,046, respectivamente, el día 21; figura 2). Tanto GDC-0973 como GDC-0941 resultaron bien tolerados al administrarlos solos y en combinación, incluso a dosis más altas de GDC-0973 a 10 mg/kg, diariamente con GDC-0941 a 100 mg/kg, diariamente (datos no mostrados). Estos datos muestran que GDC-0973 y GDC-0941 presentan un impacto significativo sobre el crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de CPCNPNCI-H2122 al utilizarlos en combinación.

Ejemplo 3: dosis moderadas y elevadas de GDC-0973 (6 y 10 mg/kg, diariamente) y GDC-0941 (30 y 100 mg/kg, diariamente) así como combinaciones de las dosis más bajas y más altas en animales portadores de tumor A2058

De manera similar a NCI-H2122, los tumores A2058 también muestran una sensibilidad moderada al agente único GDC-0973 con ICT de 41% a 6 mg/kg y de 62% a 10 mg/kg (figuras 3A y B, respectivamente). De manera similar los tumores A2058 también muestran una sensibilidad moderada al agente único GDC-0941 con ICT de 18% a 30 mg/kg y de 56% a 100 mg/kg (figuras 3A y B, respectivamente). La combinación de GDC-0973 y GDC-0941 resulta en una mejora marcada de la eficacia respecto a cualquiera de los agentes únicos, resultando en una mejora de 69% del ICT a dosis bajas y un ICT de 90% a las dosis más altas, aproximándose a la estasis tumoral (figuras 3A y B, respectivamente). Las pruebas t de Student de comparación de las dosis moderadas de GDC-0973 o GDC-0941 respecto a la combinación de los dos agentes reveló que el efecto antitumoral era estadísticamente significativo (p=0,048, p=0,008, respectivamente, el día 17). De manera similar, la comparación de las dosis elevadas de GDC-0973 o GDC-0941 con la combinación reveló una diferencia significativa (prueba t de Student, p=0,001, p=0,004, respectivamente, el día 17). La combinación de GDC-0973 y GDC-0941 no resultó en ningún efecto adverso evidente para los ratones.

Ejemplo 4: tratamiento de animales portadores de tumores FaDu (CCECC) con agente único GDC-0973 o GDC-0941 o la combinación de los dos

Los tumores FaDu mostraron una sensibilidad moderada al agente único GDC-0973 a 5 mg/kg, diariamente, con un porcentaje porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% ICT) de 41% (fig. 4A). De manera similar, los tumores FaDu mostraron una respuesta moderada a GDC-0941 a 100 mg/kg, con un %ICT de 33% (figura 4A). La combinación de GDC-0973 y GDC-0941 a las mismas dosis resultó en una marcada mejora de la eficacia en comparación con los agentes individuales, resultando en una mejora del % ICT hasta un ICT de 96% (figura 4A). La eficacia mejorada de la combinación era estadísticamente significativa frente al agente único GDC-0973 y GDC-0941 (p=0,0281 y p=0,0034, respectivamente, el día 18).

Ejemplo 5: tratamiento de animales portadores de tumores SKOV-3 (ováricos) con agente único GDC-0973 (10 mg/kg, diariamente) o GDC-0941 (100 mg/kg, diariamente) o la combinación de los dos

De manera similar, los tumores SKOV-3 mostraron una respuesta moderada a GDC-0941 a 100 mg/kg, con un %ICT de 51% (figura 4B). La combinación de GDC-0973 y GDC-0941 a las mismas dosis resultó en una marcada mejora de la eficacia en comparación con los agentes individuales, resultando en una mejora del % ICT hasta un ICT de 91% (figura 4B). La eficacia mejorada de la combinación era estadísticamente significativa frente al agente único GDC-0973 y GDC-0941 (p=0,0017 y p=0,0283, respectivamente, el día 22).

Ejemplo 6: tratamiento de animales portadores de tumores MOLM-16 (LMA) con agente único GDC-0973 o GDC-0941 o la combinación de los dos

Los tumores MOLM-16 mostraron sensibilidad al agente único GDC-0973 a 10 mg/kg, diariamente, con un porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% ICT) de 57% (fig. 5). De manera similar, los tumores MOLM-16 mostraron una respuesta moderada a GDC-0941 a 100 mg/kg, con un %ICT de 40% (figura 5). La combinación de GDC-0973 y GDC-0941 a las mismas dosis resultó en una marcada mejora de la eficacia en comparación con los agentes individuales, resultando en una mejora del % ICT hasta un ICT de 96% (figura 5). La eficacia mejorada de la combinación era estadísticamente significativa frente al agente único GDC-0973 y GDC-0941 (p=0,0381 y p=0,0158, respectivamente, el día 11).

Ejemplo 7: estudio de seguridad y tolerabilidad de GDC-0973 y GDC-0941 administrados en combinación en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos

En el presente estudio, la administración oral diaria de GDC-0973 (cápsulas de 5 mg o de 25 mg) y de GDC-0941 (cápsulas de 15 mg o de 50 mg) administrados en combinación, diariamente durante 21 días seguido de 7 días sin fármaco de estudio, en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que eran RAS/RAF de tipo salvaje, mutantes o desconocidos para los genes. Se obtuvieron especímenes tumorales de archivo de todos los pacientes con el fin de confirmar o determinar el estado mutacional de BRAF, NRAS o KRAS y el estatus de mutación de PI3K/amplificación de PI3K/de la proteína PTEN. Todos los pacientes fueron sometidos a obtención de imágenes en serie de PET FDG como biomarcador PD y lectura temprana potencial de la actividad antitumoral. El tratamiento continuó durante 1 año como máximo o hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o cualquier otro criterio de interrupción. La administración concurrente de GDC-0973 y GDC-0941 fue QD (una vez al día) durante 21 días consecutivos de un ciclo de 28 días según uno de los esquemas de administración siguientes, en las figuras 6a y 6b. Los regímenes y programas de administración alternativa pueden ser de 14 días con tanto GDC-0973 como GDC-0941, seguido de 14 días sin GDC-0973 ni GDC-0941, o programas de administración intermitente (tal como Q2D (cada 2 días) y Q4D (cada 4 días)). Las Tablas 1-A y 1-B muestran un programa de tratamiento alternativo para la administración oral concurrente de GDC-0973 y GDC-0941.

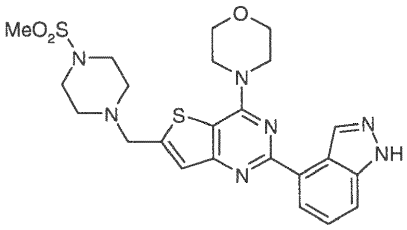
Se incluyeron pacientes adicionales con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF que no habían sido sometidos a más de cuatro terapias sistémicas anteriormente (para su cáncer localmente avanzado o metastásico), con el fin de recoger datos adicionales de seguridad, FQ y de FD en uno de los programas de tratamiento en las Tablas 1-A y 1-B y programas de administración de las figuras 6a y 6b. Se recogieron de todos los pacientes muestras de biopsia tumoral pre- y post-tratamiento para los análisis de biomarcadores de FD. Todos los pacientes fueron sometidos a obtención de imágenes en serie de PET FDG como lectura temprana potencial de la actividad antitumoral. Se determinó el estatus mutacional retrospectivamente a partir de la colección legal de muestras de tejido tumoral.

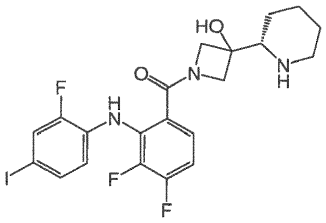
Tabla 1-A Programa de tratamiento			Tabla 1-B Programa de tratamiento		
Grupo	GDC-0973	GDC-0941	Grupo	GDC-0973	GDC-0941
1	20 mg	80 mg			
2	20 mg	100 mg	2a	20 mg	130 mg
3	40 mg	80 mg	3a	60 mg	80 mg
4	40 mg	100 mg			
5	40 mg	130 mg	5a	40 mg	180 mg
6	60 mg	100 mg			
7	60 mg	130 mg	7a	60 mg	180 mg

Se evaluó el estado de enfermedad utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST, para sus siglas en inglés) (Therasse et al., New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J. Natl. Cancer Inst. 92:205-16, 2000). Se clasificó el estatus tumoral como respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o enfermedad progresiva según RECIST. Se confirmó la respuesta objetiva mediante el examen físico repetido o evaluación basada en imágenes ≥4 semanas después de la documentación inicial, según RECIST.

REIVINDICACIONES

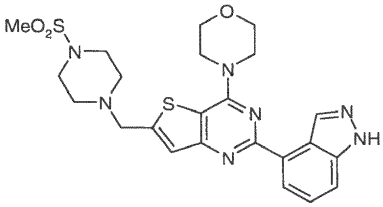
1. Combinación terapéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de III,

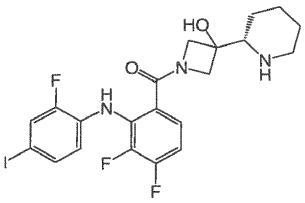

(I)


(III)

para la utilización en el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos en un mamífero como formulación combinada o mediante alternancia.

2. Formulación terapéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de III,


(I)


(III)

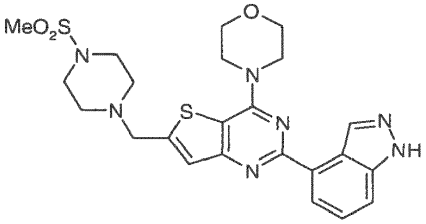
para la utilización en el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos en un mamífero como formulación combinada o mediante alternancia.

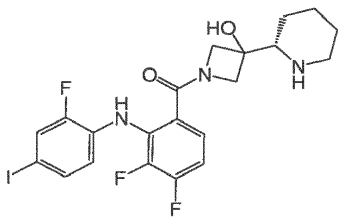
3. Formulación terapéutica para la utilización según la reivindicación 2, en la que en dicho paciente se administran concurrentemente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de I y 20 mg, 40 mg o 60 mg de III.

4. Formulación terapéutica para la utilización según la reivindicación 2, en la que en dicho paciente se administra un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto de fórmula III, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administra tanto el compuesto de fórmula I como el compuesto de fórmula III durante 21 días consecutivos y ningún compuesto de fórmula I o III durante los siguientes 7 días consecutivos.

5. Formulación terapéutica para la utilización según la reivindicación 2, en la que en dicho paciente se administra un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto de fórmula III, en el que dicho paciente se encuentra en un ciclo de 28 días en el que en dicho paciente se administran ambos, el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula III durante 14 días consecutivos y ningún compuesto de fórmula I o III durante los siguientes 14 días consecutivos.

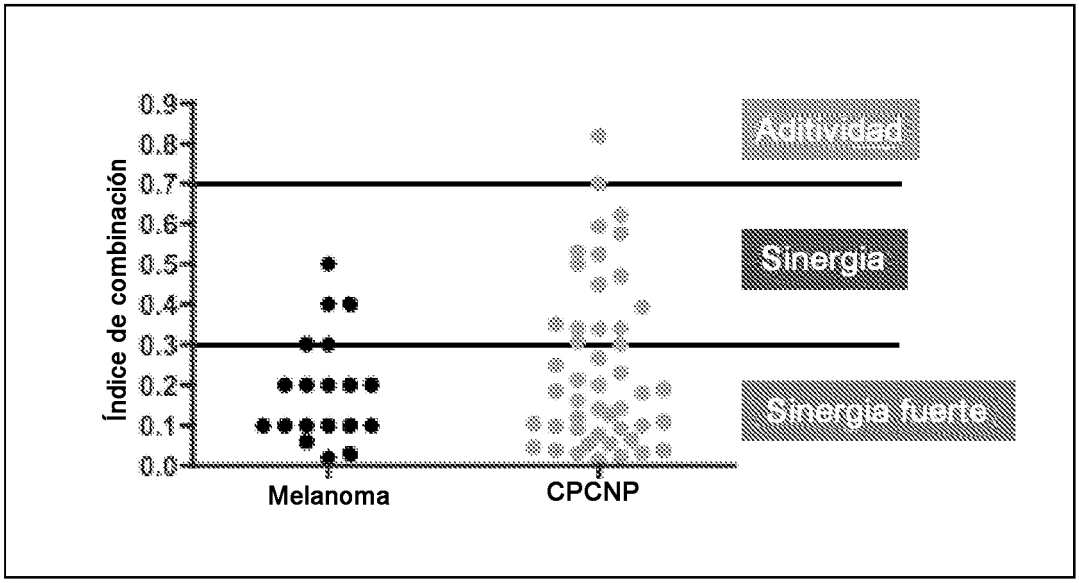
6. Utilización de un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto de fórmula III:


(I)


(III)

en la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.

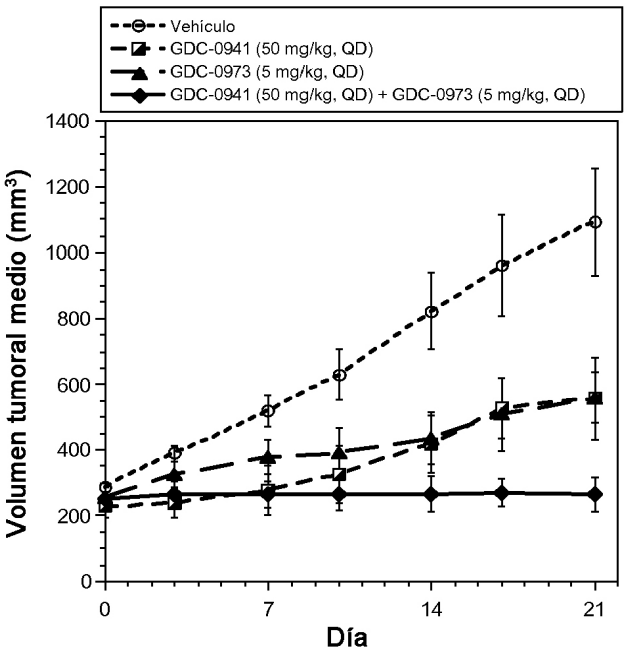
Figura 1
Sinergia in vitro observada con GDC-0941 y GDC-0973



Se representó gráficamente el índice de combinación (IC) de GDC-0941 y GDC-0973 en un panel de de líneas cellar de melanoma y de CPCNP. Cada punto representa una única línea celular. Según el método de Chou y Talalay (1984), un índice de combinación <0,3 indica sinergia fuerte y un índice de combinación >0,7 indica sinergia.

Figura 2

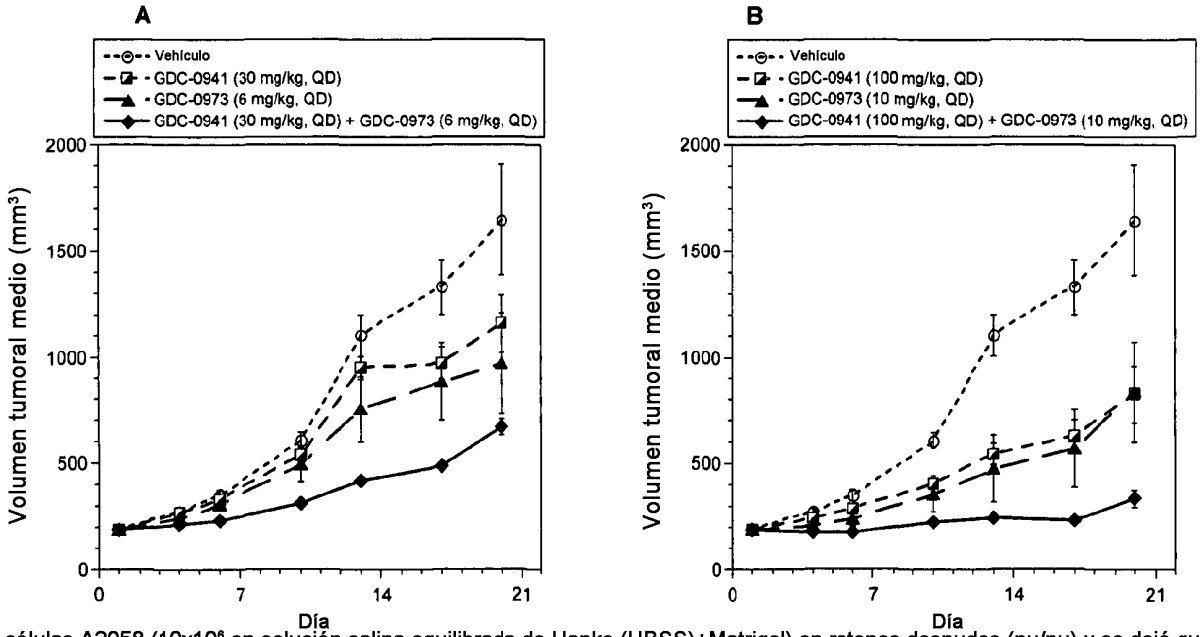
Combinación de GDC-0973 y GDC-0941 en el modelo de xenoinjerto mutante NCI-H2122 (CPCNP, K-Ras^{G12C})



Se inocularon células NCI-H2122 (10x10 6 en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) + Matrigel) en ratones desnudos (nu/nu) y se dejó que se estableciesen los tumores hasta un volumen medio de ~240 mm^3. A continuación se inició el tratamiento, administrando vehículo (círculos blancos, líneas discontinuas pequeñas, n=10), GDC-0941 (50 mg/kg, QD, PO; cajas medio rellenas, líneas discontinuas, n=5), GDC-973 (5 mg/kg, QD, PO; triángulos negros, líneas discontinuas grandes, n=5) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros, líneas continuas, n=5). Se realizaron mediciones con calibrador de los tumores de los animales y los pesos corporales cada 3-4 días durante el estudio y se calcularon los volúmenes tumorales (VT=[L x (W2)]/2] y se representaron gráficamente +/- SEM. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) de cada grupo de tratamiento respecto al control de vehículo.
Se llevaron a cabo pruebas t de Student de los datos del día 21 para determinar la significancia a partir del valor de p.

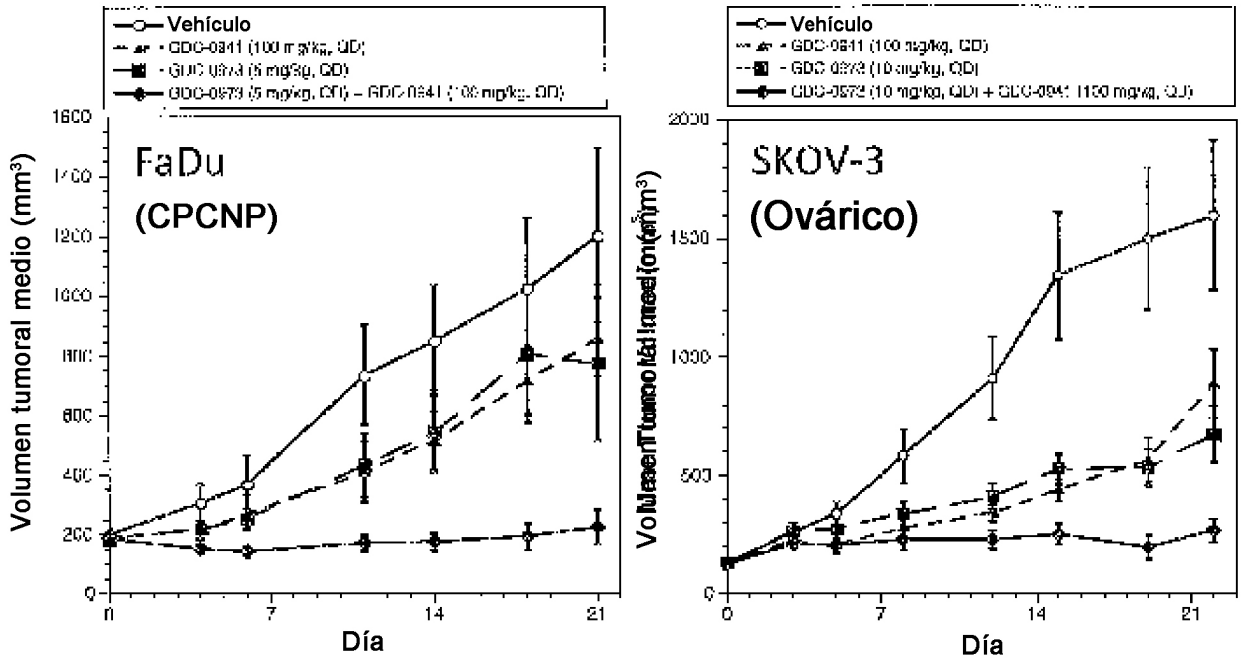
Figura 3

Combinación de GDC-0973 y GDC-0941 en el modelo de xenoinjerto mutante A2058 (Melanoma, B-Raf^{V600E}, PTEN^{null})



Se inocularon células A2058 ($10x10^6$ en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS)+Matrigel) en ratones desnudos (nu/nu) y se dejó que se estableciesen los tumores hasta un volumen medio de ~190 mm^3. (A) A continuación, se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos, líneas discontinuas pequeñas, n=7), GDC-0941 (30 mg/kg, QD, PO; cajas medio rellenas, líneas discontinuas, n=7), GDC-973 (6 mg/kg, QD, PO; triángulos negros, líneas discontinuas grandes, n=7) oa la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros, líneas continuas, n=7). (B) A continuación, se inició el tratameinto administrando vehículo (círculos blancos, líneas discontinuas pequeñas, n=7), GDC-0941 (100 mg/kg, QD, PO; cajas medio rellenas, líneas discontinuas, n=7), GDC-973 (10 mg/kg, QD, PO; triángulos negros, líneas discontinuas grandes, n=7) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros, líneas continuas, n7). Se realizaron mediciones con calibrador de los tumores de los animales y los pesos corporales cada 3-4 días durante todo el estudio y se calcularon los volúmenes tumorales ($VT=Lx(W^2)]/2$) y se representaron gráficamente +/- SEM. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) de cada grupo de tratamiento respecto al control de vehículo. Se llevaron a cabo pruebas t de Student con los datos del día 21 para determinar la significancia a partir del valor de p.

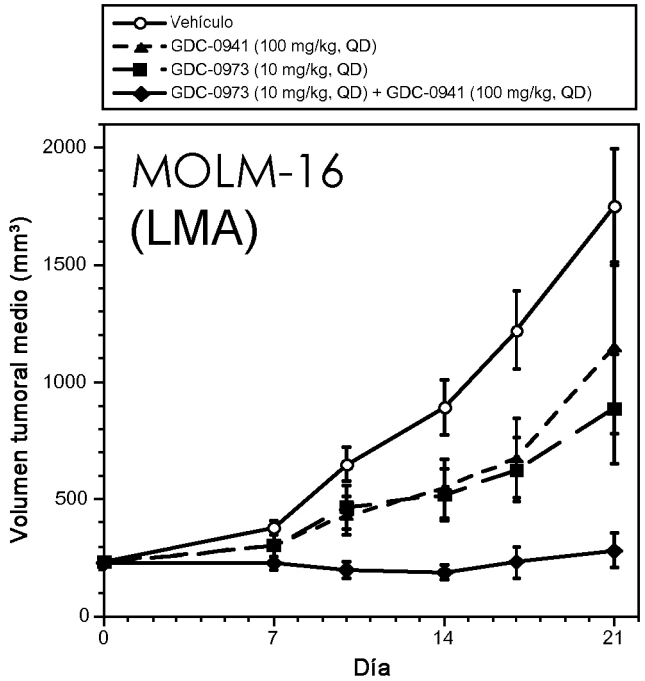
Figura 4



(A) (B)

Se inocularon células portadoras de tumor FaDu (A) o SKOV-3 (B) en ratones desnudos (nu/nu) y se dejó que se estableciesen los tumores hasta un volumen medio de ~190 mm³. (A) A continuación, se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos, líneas discontinuas pequeñas, n=7), GDC-0941 (100 mg/kg, QD, PO; triángulos negros), GDC-973 (5 mg/kg, QD, PO; cuadrados negros) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros). (B) A continuación, se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos, líneas discontinuas pequeñas, n=7), GDC-0941 (100 mg/kg, QD, PO, triángulos negros) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros).

Figura 5



Se inocularon células portadoras de MOLM-16 en ratones desnudos (nu/nu) y se dejó que los tumores se estableciesen hasta un volumen medio de ~190 mm^3. (A) A continuación, se inicio el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos), GDC-0941 (100 mg/kg, QD, PO; triángulos negros), GDC-973 (10 mg/kg, QD, PO; cuadrados negros) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros). (B) A continuación, se inició el tratamiento administrando vehículo (círculos blancos, líneas discontinuas pequeñas, n=7), GDC-0941 (100 mg/kg, QD, PO; triángulos negros), GDC-973 (5 mg/kg, QD, PO; cuadrados negros) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos negros).

Figura 6a (Esquemas de administración para los grupos 1 a 3 sólo)

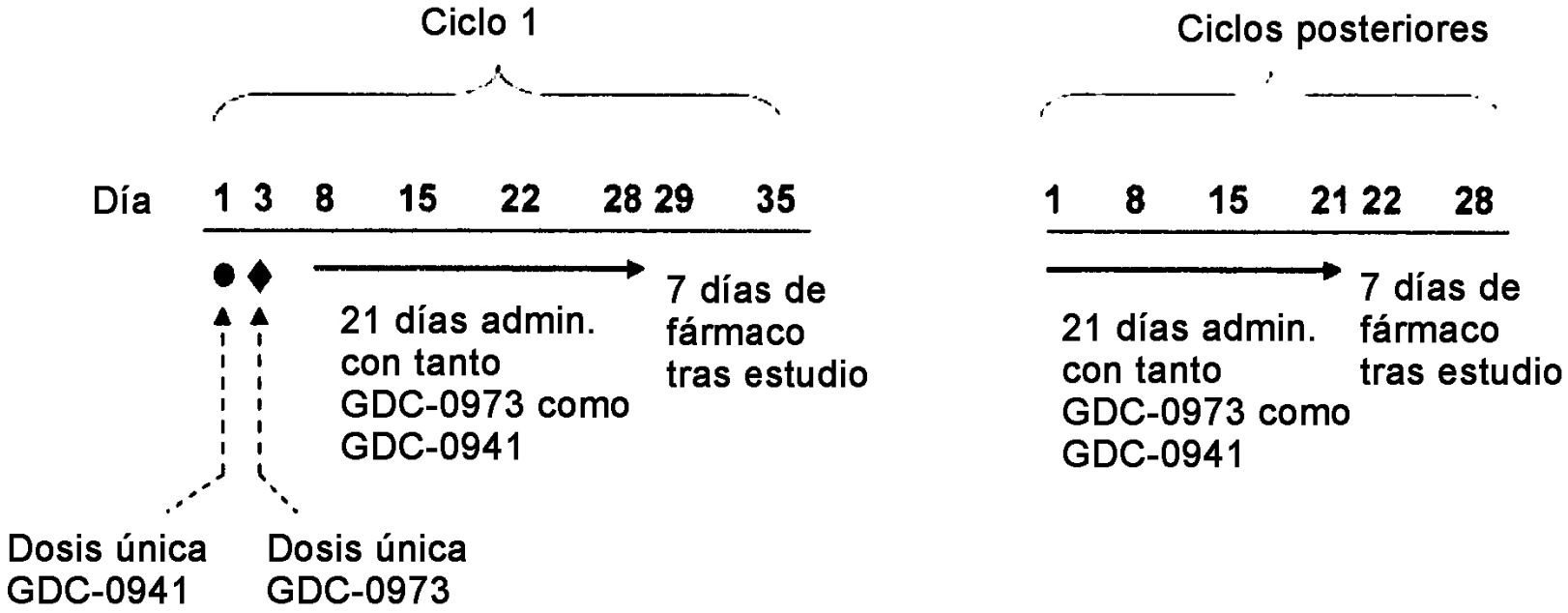
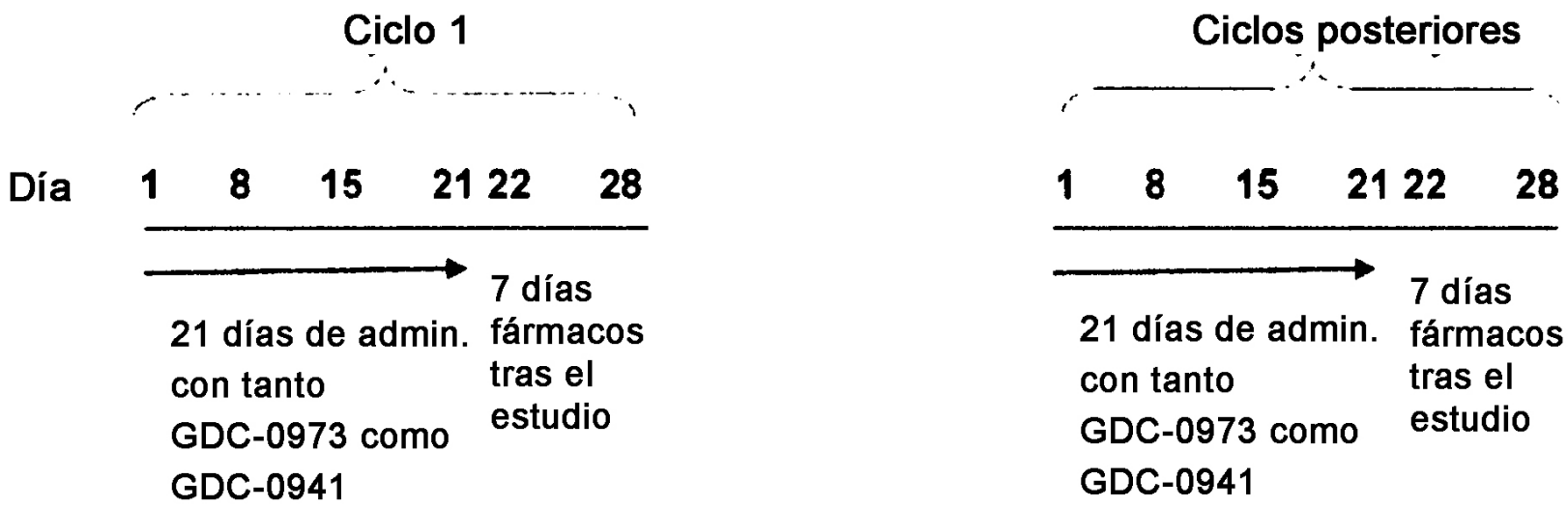



Figura 6b (Esquemas de admin. para los demás)