

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 931**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2012 PCT/US2012/044607**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13006368**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2012 E 12732760 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2726076**

54 Título: **Terapia de combinación**

30 Prioridad:

01.07.2011 US 201161503641 P

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

04.05.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DOSHI, SHIVANG;
KIM, SUNKYU;
HAAS, KRISTY y
KOVATS, STEVEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 610 931 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

Terapia de combinación

Campo de la divulgación

5 Una combinación de un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6) y un inhibidor de cinasa receptora del factor de crecimiento de fibroblastos-pan electivo (en especial FGF-R3) para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas. Esta divulgación también se refiere al uso de la combinación de los mismos, en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como cáncer.

Técnica anterior relacionada

10 Los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6) se describen, por ejemplo, en los documentos WO2007/140222 y WO2010/020675.

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos-pan electivos (FGFR), en especial los inhibidores de cinasa FGF-R3 se describen, por ejemplo, en el documento WO2006/000420.

Breve resumen de la invención

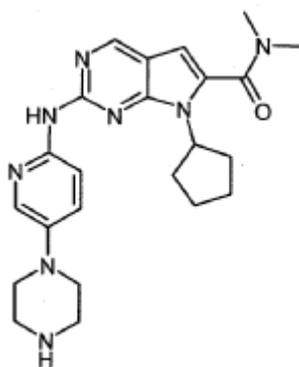
15 La divulgación proporciona una combinación que comprende un primer agente que inhibe la ruta de CDK4/6 y un segundo agente que inhibe la(s) cinasa(s) FGFR. En otro aspecto, la divulgación proporciona combinaciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente que inhibe CDK4/6, un segundo agente que inhibe cinasa(s) FGFR, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 Adicionalmente, la presente divulgación proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un primer agente que inhibe la ruta de CDK4/6 y un segundo agente que inhibe cinasa(s) FGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de los mismos, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

La presente divulgación tiene un uso terapéutico en el tratamiento de diversas enfermedades proliferativas.

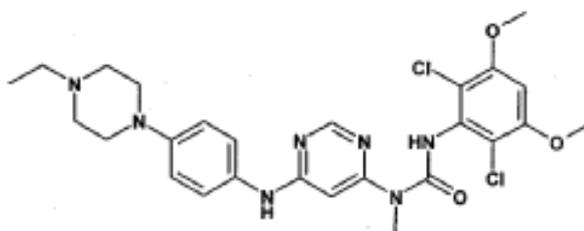
25 Las combinaciones y composiciones anteriores se pueden administrar a un sistema que comprenda células o tejidos, así como a un paciente humano o a un sujeto animal.

En una realización, el primer agente que inhibe la ruta de CDK4/6 es el compuesto A, el cual es la dimetil-amida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il-amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico, o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma. El compuesto A se describe mediante la fórmula A:



Fórmula A

30 En otra realización, el segundo agente que inhibe la cinasa FGFR es el compuesto B, el cual es la 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea, o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma. El compuesto B se describe mediante la fórmula B:



Fórmula B

La sal preferida del compuesto B es la sal de mono-fosfato.

Breve descripción de los dibujos

5 La figura 1 ilustra los resultados cuando se utiliza la combinación del compuesto A y el compuesto B para tratar células de mieloma múltiple KMS-11. Los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de inhibición y de inhibición en exceso de ADD, así como los isobologramas.

La figura 2 ilustra los resultados cuando se utiliza la combinación del compuesto A y el compuesto B para tratar cáncer de mama: células MDA-MB-453. Los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de inhibición y de inhibición en exceso de ADD, así como los isobologramas.

10 **Descripción detallada de la divulgación**

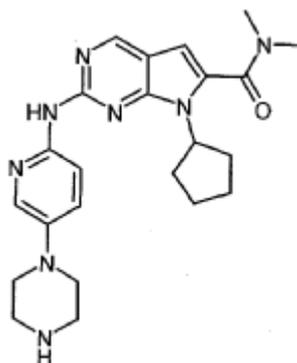
La divulgación proporciona una combinación que comprende un primer agente que inhibe la ruta de CDK4/6 y un segundo agente que inhibe cinasa(s) FGFR. En otro aspecto, la divulgación proporciona combinaciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente que inhibe CDK4/6, un segundo agente que inhibe cinasa(s) FGFR, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 Adicionalmente, la presente divulgación proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un primer agente que inhibe la ruta de CDK4/6 y un segundo agente que inhibe cinasa(s) FGFR, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de los mismos, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

La presente divulgación tiene un uso terapéutico en el tratamiento de diversas enfermedades proliferativas.

20 Las combinaciones y composiciones anteriores se pueden administrar a un sistema que comprenda células o tejidos, así como a un paciente humano o a un sujeto animal.

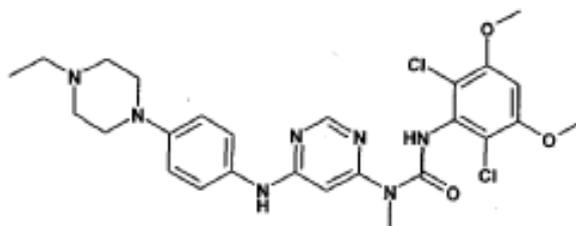
En una realización, el primer agente que inhibe la ruta de CDK4/6 es el compuesto A, el cual es la dimetil-amida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il-amino)-7H-pirrol-2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico, o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma. El compuesto A se describe mediante la fórmula A:



Fórmula A

25

En otra realización, el segundo agente que inhibe la cinasa FGFR es el compuesto B, el cual es la 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-l-{6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil-amino]-pirimidin-4-il}-1-metil-urea, o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de la misma. El compuesto B se describe mediante la fórmula B:



Fórmula B

La sal preferida del compuesto B es la sal de mono-fosfato.

En otra realización, la presente divulgación incluye un método para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, de preferencia cáncer. Los compuestos de la presente divulgación son inhibidores de CDK4/6 y, por consiguiente, pueden ser capaces de tratar enfermedades en las que la patología subyacente está (al menos en parte) mediada por CDK4/6. Tales enfermedades incluyen cáncer y otras enfermedades en las que hay un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación celular.

Por consiguiente, la combinación de la presente divulgación puede ser útil en el tratamiento de tumores positivos para RB (positivos para proteína de retinoblastoma), incluyendo tumores que albergan mutaciones en Ras, Raf, receptores de factor de crecimiento o sobreexpresión de receptores de factor de crecimiento. Los compuestos de la presente divulgación también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores con amplificaciones de los genes de CDK4 y CDK6, así como tumores que sobreexpresan parejas de ciclina de las cinasas dependientes de ciclina. Los compuestos de la presente divulgación también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores negativos para RB.

La combinación de la presente divulgación también puede ser útil en el tratamiento de tumores con aberraciones genéticas que activan la actividad de cinasa CDK4/6. Éstos incluyen, pero no se limitan a, cánceres con translocalizaciones de D-ciclina, tales como linfoma de células de manto y mieloma múltiple, amplificaciones de D-ciclina, tales como cáncer de mama y cáncer esofágico de células escamosas, amplificaciones de CDK4, tales como liposarcoma, amplificaciones o sobreexpresiones de CDK6, tales como linfoma de células T, e inactivación de p16, tal como melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer pancreático.

La combinación de la presente divulgación puede ser útil en el tratamiento de cánceres que tienen aberraciones genéticas en los reguladores de las D-ciclinas aguas arriba, en las que el defecto da como resultado un aumento en la abundancia de las D-ciclinas también puede considerarse para el tratamiento. Éstos incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda con activación de FLT3, cánceres de mama con sobreexpresión de Her2/neu, fenotipo negativo triple o con dependencia de ER, cánceres de colon con mutaciones activadoras de la ruta de MAPK, PI3K o WNT, melanomas con mutaciones activadoras de la ruta de MAPK, cánceres de pulmón de células no pequeñas con aberraciones activadoras de la ruta de EGFR, y cánceres pancreáticos con aberraciones activadoras de la ruta de MAPK, incluyendo mutaciones de K-ras.

Los ejemplos de los cánceres que se pueden tratar con un compuesto de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, cuello uterino, tiroides, nariz, cabeza y cuello, próstata, y piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas). Otros ejemplos de cánceres que se pueden tratar con un compuesto de la presente divulgación incluyen tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células de manto, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (tal como linfoma de células B grandes difuso), linfoma de células T, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas, y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, por ejemplo, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico, y leucemia promielocítica. Otros cánceres incluyen cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo, fibrosarcoma o haddomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; retinoblastoma; queratocantoma; cáncer folicular de tiroides; y sarcoma de Kaposi.

Un grupo de cánceres incluye cánceres humanos de mama (por ejemplo, tumores de mama primarios, cáncer de mama negativo para nodos, adenocarcinomas invasivos del conducto de la mama, cánceres de mama no endometrioides); y cánceres endometriales. Otro subconjunto de cánceres en los que los compuestos que tienen actividad inhibidora de CDK4/6 pueden tener beneficio terapéutico particular comprenden glioblastoma multiforme, ALL de células T, sarcomas, melanoma familiar y melanoma.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen una reacción alérgica o indeseada similar, tal como malestar

gástrico, mareo y similares, cuando se administran a un ser humano. De preferencia, como se utiliza en la presente, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o indicado en la Farmacopea de los Estados Unidos o en otra farmacopea generalmente reconocida, para usarse en animales y más particularmente en seres humanos.

5 El término “portador” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra el compuesto. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquéllos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. De preferencia se emplean agua o una solución acuosa, soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como portadores, en particular para soluciones inyectables. Se describen portadores farmacéuticos adecuados en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” de E. W. Martin.

15 La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” se utiliza en la presente para querer decir una cantidad suficiente para reducir en al menos aproximadamente el 15 por ciento, de preferencia en al menos el 50 por ciento, más preferiblemente en al menos el 90 por ciento, y lo más preferiblemente para prevenir, un déficit clínicamente significativo en la actividad, función y respuesta del huésped. De una manera alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para provocar una mejora en un estado/síntoma clínicamente significativo en el huésped.

20 “Agente” se refiere a todos los materiales que se pueden utilizar para preparar las composiciones farmacéuticas y de diagnóstico, o que pueden ser compuestos, ácidos nucleicos, polipéptidos, fragmentos, isoformas, variantes, u otros materiales que se pueden utilizar independientemente para tales propósitos, todo de acuerdo con la presente divulgación.

La presente divulgación incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la divulgación, es decir, los compuestos de la fórmula (I), en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa habitualmente encontrado en la naturaleza.

25 Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la divulgación comprenden los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O , y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P , y de azufre, tales como ^{35}S .

30 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I), por ejemplo, aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o de sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

35 La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida y, por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato por el receptor.

40 Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y en las preparaciones adjuntas, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

El compuesto A se puede sintetizar, por ejemplo, como se describe en los documentos WO2010/020675 o PCT/US2011/ 032062.

El compuesto B se puede sintetizar, por ejemplo, como se describe en el documento WO2006/000420.

45 Ejemplos

Ejemplo 1

50 Se evaluaron las interacciones sinérgicas potenciales entre combinaciones del compuesto A y el compuesto B en relación con el modelo de aditividad de Loewe utilizando el software CHALICE, por medio de una puntuación de sinergismo calculada a partir de las diferencias entre los valores observados y del modelo de Loewe a través de la matriz de respuesta. Dicho de una manera breve, se utilizaron 9 concentraciones de titulación que oscilaban entre

20 μM diluidos en serie tres veces para el compuesto A y 2 μM diluidos en serie 3 veces para el compuesto B, incluyendo 0 μM . En una placa de 96 pocillos, los 9 puntos de concentración para cada agente se mezclaron en un formato de matriz, generando 81 combinaciones. Esta placa se utilizó para tratar células KMS-11 de mieloma múltiple, y los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de inhibición y de inhibición en exceso de ADD, así como los isobogramas. Se puede encontrar una explicación más detallada de la técnica y el cálculo en Lehar *et al*, "Synergistic drug combinations improve therapeutic selectivity", *Nat. Biotechnol.* Julio, 2009; 27(7), 659-666, el cual se incorpora a la presente como referencia.

Como se ilustra en la figura 1, la matriz de inhibición muestra la inhibición real observada mediante el ensayo de CTG en las concentraciones respectivas de los compuestos. La inhibición en exceso de ADD muestra la inhibición en exceso observada con respecto a la inhibición predicha por el modelo de aditividad de Loewe. Además de las matrices, se pueden utilizar isobogramas para observar el sinergismo. El nivel de inhibición para cada isobograma se seleccionó manualmente con el fin de observar los mejores efectos sinérgicos. El isobograma se generó con las concentraciones del compuesto A mostradas en el eje y, y con las concentraciones del compuesto B mostradas en el eje x. Una línea recta que conecta las concentraciones del compuesto A y del compuesto B que producen el nivel de inhibición seleccionado representa las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las gráficas colocadas debajo de la línea de aditividad (mayor inhibición del crecimiento) representaron inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas por encima de la línea de aditividad (menor inhibición del crecimiento) representaron inhibiciones de crecimiento antagonistas.

Se observa interacción sinérgica para la combinación del compuesto A y el compuesto B en las células KMS-11.

20 Ejemplo 2

Se evaluaron las interacciones sinérgicas potenciales entre combinaciones del compuesto A y el compuesto B en relación con el modelo de aditividad de Loewe utilizando el software CHALICE, por medio de una puntuación de sinergismo calculada a partir de las diferencias entre los valores observados y del modelo de Loewe a través de la matriz de respuesta. Dicho de una manera breve, se utilizaron 9 concentraciones de titulación que oscilaban entre 10 μM diluidos en serie tres veces para el compuesto A, y 10 μM diluidos en serie 3 veces para el compuesto B, incluyendo 0 μM . En una placa de 96 pocillos, los 9 puntos de concentración para cada agente se mezclaron en un formato de matriz, generando 81 combinaciones. Esta placa se utilizó para tratar células MDA-MB-453 de cáncer de mama, y los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de inhibición y de inhibición en exceso de ADD, así como los isobogramas. Se puede encontrar una explicación más detallada de la técnica y el cálculo en Lehar *et al*, "Synergistic drug combinations improve therapeutic selectivity", *Nat. Biotechnol.* Julio, 2009; 27(7), 659-666, el cual se incorpora a la presente como referencia.

Como se ilustra en la figura 1, la matriz de inhibición muestra la inhibición real observada mediante el ensayo de CTG en las concentraciones respectivas de los compuestos. La inhibición en exceso de ADD muestra la inhibición en exceso observada con respecto a la inhibición predicha por el modelo de aditividad de Loewe. Además de las matrices, se pueden utilizar isobogramas para observar el sinergismo. El nivel de inhibición para cada isobograma se seleccionó manualmente con el fin de observar los mejores efectos sinérgicos. El isobograma se generó con las concentraciones del compuesto A mostradas en el eje y, y con las concentraciones del compuesto B mostradas en el eje x. Una línea recta que conecta las concentraciones del compuesto A y del compuesto B que producen el nivel de inhibición seleccionado, representa las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las gráficas colocadas debajo de la línea de aditividad (mayor inhibición del crecimiento) representaron inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas por encima de la línea de aditividad (menor inhibición del crecimiento) representaron inhibiciones de crecimiento antagonistas.

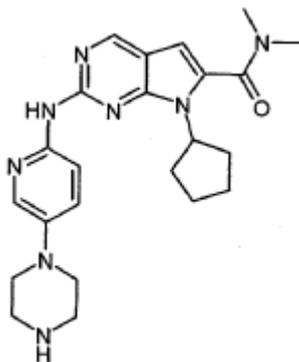
Se observa interacción sinérgica para la combinación del compuesto A y el compuesto B en las células MDA-MB-453.

45

REIVINDICACIONES

1. Combinación que comprende un primer agente que es un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 4 o de cinasa dependiente de ciclina 6 (CDK4/6) y un segundo agente que es un inhibidor de la cinasa FGFR.

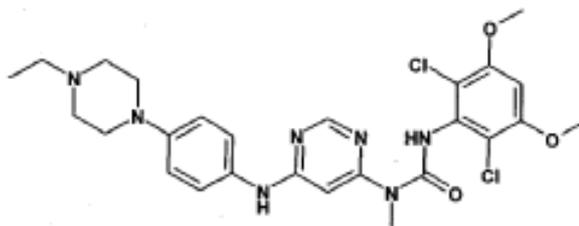
5 2. Combinación según la reivindicación 1, en la que el primer agente es el compuesto A descrito mediante la fórmula A:



Fórmula A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Combinación según la reivindicación 1, en la que el segundo agente es el compuesto B descrito mediante la fórmula B:



Fórmula B

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Uso de la combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para la elaboración de un medicamento, en el que el medicamento es para el tratamiento de cáncer.

5. Uso según la reivindicación 4, en el que el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

15 6. Uso según la reivindicación 5, en el que el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de mama, linfoma de células de manto, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer esofágico, liposarcoma, mieloma múltiple, leucemia de células T, carcinoma de células renales, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de pulmón o cáncer de colon.

20 7. Uso según la reivindicación 6, en el que el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de mama o linfoma de células de manto.

8. Uso según la reivindicación 6, en el que el cáncer es linfoma de células de manto.

9. Combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en el tratamiento de cáncer.

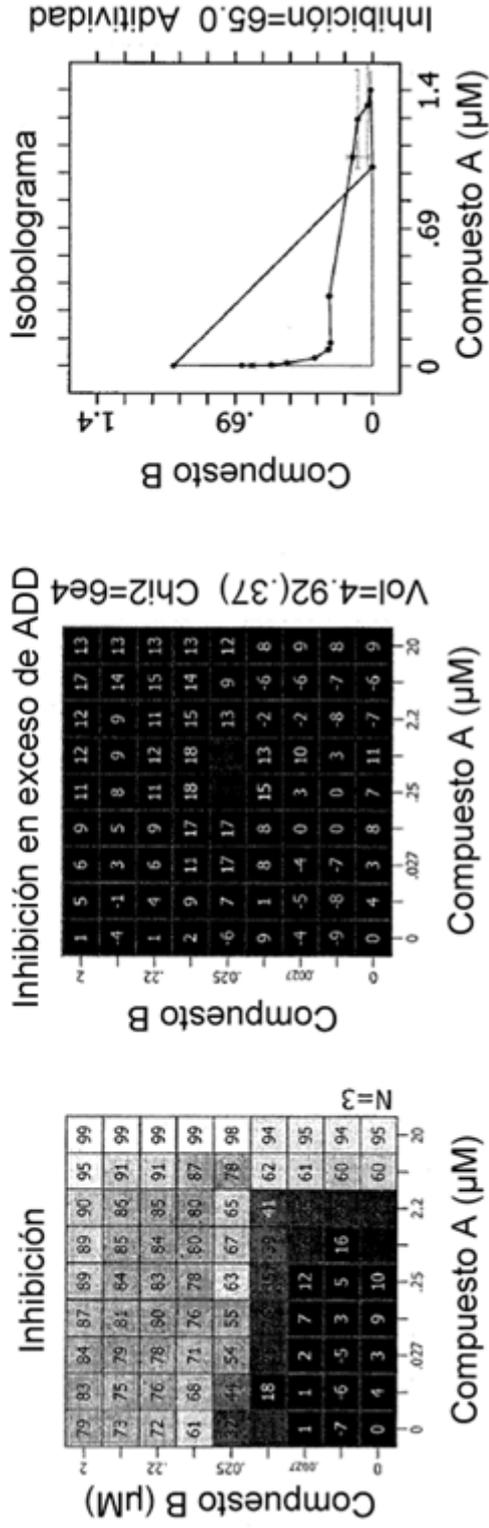
10. Combinación según la reivindicación 9, en la que el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

25 11. Combinación según la reivindicación 10, en la que el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de mama, linfoma de células de manto, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer esofágico, liposarcoma, mieloma múltiple, leucemia de células T, carcinoma de células renales, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de pulmón o cáncer de colon.

12. Combinación según la reivindicación 11, en la que el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de mama o linfoma de células de manto.

13. Combinación según la reivindicación 11, en la que el cáncer es linfoma de células de manto.

Mieloma Múltiple: Células KMS-11

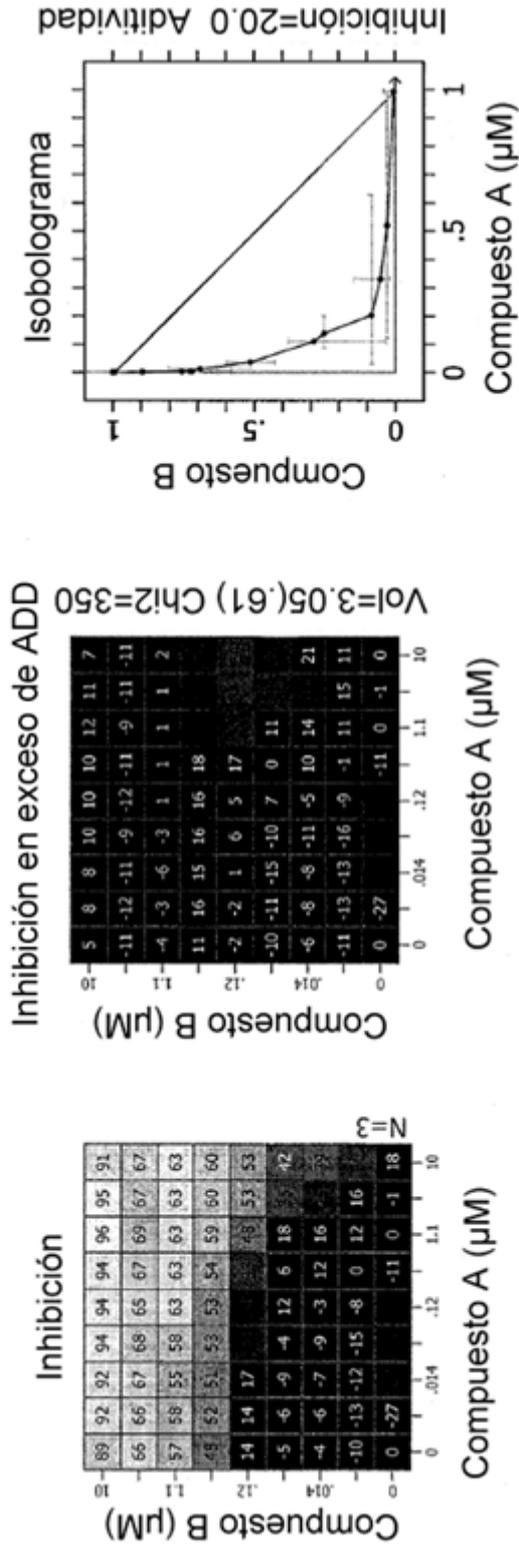


Las células se trataron con el compuesto A en la concentración inicial de 20 µM diluida en serie 3 veces.

Las células se trataron con el compuesto B en la concentración inicial de 2 µM diluida en serie 3 veces.

Figura 1

Cáncer de Mama: MDA-MB-453



Las células se trataron con el compuesto A y el compuesto B en la concentración inicial de 10 µM cada uno diluido en serie 3 veces.

Figura 2