

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 644**

51 Int. Cl.:

C07D 239/70 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2012 PCT/US2012/031720**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO2012135781**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012 E 12764184 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2694071**

54 Título: **Combinaciones de compuestos inhibidores de AKT y agentes quimioterapéuticos, y métodos de uso**

30 Prioridad:

01.04.2011 US 201161470803 P
01.04.2011 US 201161470624 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2017

73 Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)
One DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990, US

72 Inventor/es:

LIN, KUI;
NANNINI, MICHELLE;
PUNNOOSE, ELIZABETH;
SAMPATH, DEEPAK;
WALLIN, JEFFREY y
PATEL, PREMAL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 620 644 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 compuestos inhibidores de AKT y agentes quimioterapéuticos, y métodos de uso

5 **Prioridad de la invención**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número 61/470.803, que se presentó el 1 de abril de 2011, y de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número 61/470.624, que se presentó el 1 de abril de 2011.

10

Campo de la invención

La invención se refiere en general a combinaciones farmacéuticas de un compuesto con actividad contra trastornos hiperproliferativos, tal como cáncer, y que incluye un compuesto que inhibe la actividad de AKT cinasa. La invención también se refiere a las combinaciones para su uso en el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero, o de afecciones patológicas asociadas.

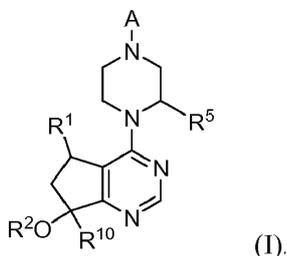
15

Antecedentes de la invención

20 Las proteína cinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo en residuos de tirosina, serina y treonina de proteínas mediante la transferencia del fosfato terminal (gamma) de ATP. A través de las rutas de transducción de señal, estas enzimas modulan el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular, es decir, prácticamente todos los aspectos de la vida celular que de una manera u otra dependen de la actividad de PK (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA). Además, la actividad anormal de PK se ha relacionado con un huésped de trastornos, que van desde enfermedades relativamente no mortales, tales como la psoriasis, a enfermedades extremadamente virulentas, tales como el glioblastoma (cáncer de cerebro). Las proteína cinasas son una clase de dianas importantes para la modulación terapéutica (Cohen, P. (2002) Nature Rev. Drug Discovery 1: 309).

25

30 La Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 2008/006040 analiza una serie de inhibidores de AKT de fórmula I:



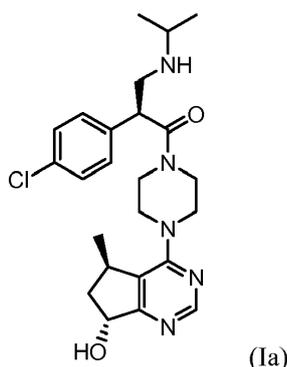
(I).

35 Actualmente, sigue existiendo la necesidad de métodos y composiciones mejoradas que puedan usarse para tratar enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.

Sumario de la invención

40 Se ha determinado que se pueden conseguir efectos aditivos o sinérgicos en la inhibición del crecimiento de células cancerosas *in vitro* e *in vivo* administrando un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con ciertos agentes quimioterapéuticos específicos diferentes. Las combinaciones y métodos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer.

45 Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula la:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso con uno o más agentes seleccionados de entre 5-FU, capecitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo.

El compuesto de fórmula Ia, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente quimioterapéutico pueden formularse conjuntamente para su administración en una combinación como una composición farmacéutica, o pueden administrarse por separado de forma alterna (secuencialmente) como una combinación terapéutica.

Un aspecto de la invención proporciona la combinación de a) un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) uno o más agentes seleccionados de entre 5-FU, capecitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo.

Además de proporcionar un tratamiento mejorado para un trastorno hiperproliferativo determinado, la administración de ciertas combinaciones de la invención puede mejorar la calidad de vida de un paciente en comparación con la calidad de vida experimentada por el mismo paciente que recibe un tratamiento diferente. Por ejemplo, la administración de una combinación de un compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente quimioterapéutico como se describe en el presente documento a un paciente, puede proporcionar una mejor calidad de vida en comparación con la calidad de vida que el mismo paciente experimentaría si recibiera únicamente el agente quimioterapéutico como terapia. Por ejemplo, la terapia combinada con la combinación descrita en el presente documento puede disminuir la dosis de agentes quimioterapéuticos necesarios, disminuyendo de este modo los efectos secundarios asociados a los agentes quimioterapéuticos de dosis altas (por ejemplo, náuseas, vómitos, pérdida del cabello, erupción cutánea, disminución del apetito, pérdida de peso, etc.). La combinación también puede causar una reducción de la carga tumoral y los eventos adversos asociados, tales como dolor, disfunción orgánica, pérdida de peso, etc. Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso con un agente seleccionado de entre 5-FU, capecitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso terapéutico para mejorar la calidad de vida de un paciente tratado por un trastorno hiperproliferativo.

Un aspecto de la invención proporciona una combinación de a) un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) uno o más agentes seleccionados de entre 5-FU, capecitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra los resultados del Ejemplo 3 para el compuesto del Ejemplo 1 y docetaxel en tumores primarios de próstata LuCap35V con una HScore de 200.
 La figura 2 ilustra los resultados del Ejemplo 3 para el compuesto del Ejemplo 1 dosificado de forma intermitente PO o IP y docetaxel en tumores de próstata PC3-NCl.
 La figura 3 ilustra los resultados del Ejemplo 3 para el compuesto del Ejemplo 1 dosificado PO y docetaxel en tumores de próstata PC3-NCl.
 La figura 4 ilustra los resultados del Ejemplo 3 para el compuesto del Ejemplo 1 dosificado IP de forma intermitente y docetaxel en tumores MCF7-neo/HER2.
 La figura 5 ilustra los resultados del Ejemplo 3 para el compuesto del Ejemplo 1 dosificado PO y docetaxel en tumores de mama MCF7-neo/HER2.
 La figura 6 ilustra los resultados del Ejemplo 3 para el compuesto del Ejemplo 1 y docetaxel en tumores de mama MAXF401.
 La figura 7 ilustra los resultados del Ejemplo 3 para el compuesto del Ejemplo 1 y docetaxel en tumores de ovario SKOV3.
 La figura 8 ilustra los resultados para el compuesto del Ejemplo 1 y cisplatino en tumores de ovario SKOV3.
 La figura 9 ilustra los resultados del Ejemplo 3 para el compuesto del Ejemplo 1 dosificado PO y carboplatino en tumores de ovario IGROV-1.
 La figura 10 ilustra los resultados del Ejemplo 3 para el compuesto del Ejemplo 1 y MDV3100 en células

LuCap35V.

La figura 11 ilustra los resultados de la combinación de GDC-0068 y B20-4.1.1 (anticuerpo antiVEGF murino) en un modelo de cáncer de mama.

La figura 12 ilustra los datos del Ejemplo 2 que muestran que las combinaciones representativas proporcionan actividad aditiva o sinérgica contra varios tipos de cáncer. La figura 13 ilustra los datos del Ejemplo 2 que muestran que la actividad del Ejemplo 1 más 5-FU/Cisplatino está asociada a la activación de la ruta de AKT, particularmente en carcinoma de células escamosas gástrico y de cabeza y cuello. Se observaron efectos aditivos para la combinación de GDC-0068 más 5-FU/cisplatino, y se asocian a la mutación y amplificación de PTEN (baja o nula), pAKT (sobrexpresión) y PI3K.

La figura 14 ilustra los datos de puntuación de BLISS del Ejemplo 2 que muestran la actividad del Ejemplo 1 (GDC-0068) más combinaciones de 5-FU/Cisplatino ("quimio") en líneas celulares gástricas. La sinergia se demuestra en la combinación en líneas celulares NUGC3 (cáncer gástrico), donde el estado de PTEN es bajo y pAKT se sobreexpresa. Además, esta línea celular particular (NUGC3) muestra efectos aditivos en dosis de nivel medio de 5-Fu/Cisplatino y altas dosis de GDC-0068.

La figura 15 ilustra los datos del Ejemplo 2 que muestran que las combinaciones del Ejemplo 1 más Docetaxel muestran el máximo efecto en la línea nula de PTEN que tenía una respuesta mínima del agente individual al Ejemplo 1.

La figura 16 ilustra los datos del Ejemplo 2 que muestran que las combinaciones del Ejemplo 1 más Docetaxel son más débiles en líneas celulares normales PTEN.

La figura 17 muestra datos para la combinación de secuenciación del inhibidor de Akt de Fórmula 1A (GDC-0068) con DTX en el modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata primario nulo LuCap145.2 PTEN.

La figura 18 muestra datos para la Fórmula 1A (GDC-0068) dosificada PO + docetaxel en tumores de mama MCF-7.

La figura 19 muestra datos para la Fórmula 1A (GDC-0068) dosificada PO + carboplatino en tumores de ovario OVCAR3.

La figura 20 muestra datos para el agente individual GDC-0068 en xenoinjerto de tumor gástrico HGC-27 (Her2(-) y PTEN nulo).

La figura 21 muestra las respuestas de la exploración por PET para pacientes de cáncer de mama tratadas con terapia de agente individual GDC-0068.

La figura 22 muestra el análisis por PET y la respuesta del marcador tumoral para una paciente de cáncer de mama tratada con terapia de agente individual GDC-0068.

La figura 23 muestra los resultados de una paciente que tiene cáncer de mama con mutación Akt1 E17K con respuesta parcial de un ciclo de tratamiento con GDC-0068 junto con docetaxel después de fracasar múltiples tratamientos de quimioterapia diferentes.

La figura 24 muestra los resultados de un tratamiento de GDC-0068 junto con FOLFOX con respuesta parcial donde la paciente padecía carcinoma escamoso mutante PIK3CA de cuello uterino, después de fracasar tratamientos previos.

La figura 25 muestra los resultados de un tratamiento de GDC-0068 junto con FOLFOX con respuesta parcial donde el paciente padecía cáncer colorrectal de tipo silvestre KRAS, con pérdida de PTEN (Hscore 40), después de fracasar tratamientos previos.

La figura 26 muestra los datos de transferencia de Western que muestran la respuesta de DP en tumores LuCap35V tratados con GDC-0068 junto con MDV3100 durante 3 y 8 horas.

Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo y definiciones

Las palabras "comprender", "que comprende", "incluir", "que incluye" e "incluye" cuando se usan en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, pretenden especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas que se indican, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, números enteros, componentes, etapas diferentes o grupos de los mismos.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp², en el que

el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), y similares.

5 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp, en el que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etino ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propino (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.

10 Las expresiones "carbociclo", "carbociclo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos pueden disponerse, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo pueden disponerse como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadieno, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclo-dodecilo, y similares.

15 "Arilo" significa un radical hidrocarburo monovalente aromático de 6-20 átomos de carbono obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema anular aromático precursor. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras a modo de ejemplo como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

20 Las expresiones "heterociclo", "heterociclo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a 20 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos en el anillo restantes C, donde uno o más átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S), o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclo" también incluye radicales donde los radicales heterociclo se condensan con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil quinolizínico y N-piridil ureas. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono en el anillo están sustituido con restos oxo ($=\text{O}$) son pirimidinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un radical monovalente aromático de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, e incluye sistemas anulares condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínico, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

- Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a carbono (enlace a carbono), nitrógeno (enlace a nitrógeno) u oxígeno (enlace a oxígeno), cuando esto sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina, o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.
- 10 A modo de ejemplo y no se limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.
- 15 Las expresiones "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas, en las que el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el crecimiento, el desarrollo o la diseminación del cáncer. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, el retraso o la desaceleración del avance de la enfermedad, la mejora o la paliación de la patología, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o el trastorno, así como los que son propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se debe prevenir la afección o trastorno.
- 20
- 25 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describen en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta el avance de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).
- 30
- 35
- Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza normalmente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándula salival, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello. El cáncer gástrico, como se utiliza en el presente documento, incluye cáncer de estómago, que puede desarrollarse en cualquier parte del estómago y puede propagarse por todo el estómago y a otros órganos; particularmente el esófago, los pulmones, los ganglios linfáticos y el hígado.
- 40
- 45
- 50
- Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto biológico (molécula grande) o químico (molécula pequeña) útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides antimetabólicos de origen vegetal, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, proteínas, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de la cinasa. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional no dirigida.
- 55
- 60 El término "mamífero" incluye, pero sin limitación, seres humanos, ratones, ratas, cobayas, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.
- El término "prospecto" se usa para referirse a las instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos.
- 65

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-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 resto orgánico o inorgánico que establezca la carga en el precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, y similares, 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 hidroxí, 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 cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares. Se analizan los ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles o aceptables a partir de compuestos farmacéuticos básicos, por ejemplo, por P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1 19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva 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 página web). Si el compuesto es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por 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 alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

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

Un "solvato" se refiere a una asociación física o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina del sólido cristalino. En general, se conoce la preparación de solvatos, por ejemplo, M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601 611 (2004). Se describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares por E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603 604 (2001). Un proceso típico y no limitante implica disolver el compuesto de la invención en las cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a un valor superior que la temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que se aislen entonces por métodos estándar. Las técnicas analíticas, tal como, por ejemplo, espectroscopía I.R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

El término "sinérgico", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación terapéutica que es más eficaz que los efectos aditivos de los dos o más agentes únicos. Una determinación de una interacción sinérgica entre un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes quimioterapéuticos, puede basarse en los resultados obtenidos a partir de los ensayos descritos en el presente documento. Los resultados de estos ensayos pueden analizarse usando el método de combinación de Chou y Talalay y el análisis del efecto de la dosis con el software CalcuSyn para obtener un índice de combinación (Chou y Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55). Las combinaciones proporcionadas por esta invención se han evaluado en varios sistemas de ensayo, y los datos se pueden analizar utilizando un programa estándar para cuantificar sinergia, aditividad y antagonismo entre agentes anticancerosos. El programa utilizado, por ejemplo, en la figura 12, es el descrito por Chou y Talalay, en "New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy", Academic Press, 1987, Capítulo 2. Los valores del Índice de Combinación inferiores a 0,8 indican sinergia, los valores superiores a 1,2 indican antagonismo, y los valores entre 0,8 a 1,2 indican efectos aditivos. La terapia de

combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar "sinérgica", es decir, el efecto alcanzado cuando los principios activos usados juntos es superior a la suma de los efectos que resultan del uso separado de los compuestos. Puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los principios activos están: (1) co-formulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación de dosis unitaria combinada; (2) suministrados de forma alterna o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternancia, puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se suministran secuencialmente, por ejemplo, mediante inyecciones diferentes en jeringuillas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosificación eficaz de cada principio activo secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosis eficaces de dos o más principios activos se administran juntas. En algunos ejemplos, los efectos de combinación se evaluaron usando tanto el modelo de independencia BLISS como el modelo de agente individual mayor (HSA) (Lehár et al. 2007, Molecular Systems Biology 3: 80). Las puntuaciones de BLISS cuantifican el grado de potenciación de los agentes individuales y una puntuación de BLISS > 0 sugiere una aditividad mayor que la sencilla. Una puntuación de HSA > 0 sugiere un efecto de combinación mayor que el máximo de las respuestas del agente individual a las concentraciones correspondientes.

Se usaron los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, Versión 1.1 (RECIST v. 1.1), para evaluar las respuestas tumorales en ciertos ensayos clínicos humanos. Esta sección proporciona las definiciones de los criterios usados para determinar la respuesta tumoral objetivo para lesiones diana. Se usa "respuesta completa" (CR) se usa para referirse a la desaparición de todas las lesiones diana observables con ganglios linfáticos patológicos (ya sean o no diana) que tienen reducción en eje corto a menos de aproximadamente 10 mm. Se usa "respuesta parcial" (PR) para referirse al menos aproximadamente a una disminución del 30 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma inicial de los diámetros. Se usa "enfermedad progresiva" (PD) para referirse al menos a un aumento del 20 % en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña del estudio (nadir), incluyendo el valor inicial. Además del aumento relativo de aproximadamente el 20 %, la suma también demuestra un aumento absoluto de al menos aproximadamente 5 mm. En un ejemplo, el aspecto de una o más lesiones nuevas se considera PD. Se usa "enfermedad estable" (SD) para referirse tanto a un encogimiento insuficiente para calificar PR como un aumento insuficiente para calificar PD, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio.

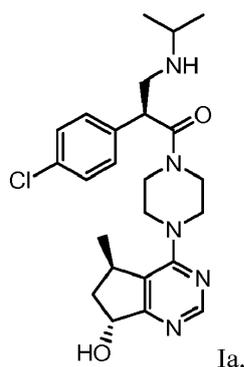
Se usa la escala de clasificación de eventos adversos (gravedad) para evaluar la seguridad y tolerabilidad con Grado 1 que es leve (intervención no indicada), con Grado 2, es moderada (se indica una intervención mínima, local o no invasiva), con Grado 3, es grave (grave o médicamente significativa, pero inmediatamente mortal; indicada hospitalización o prolongación de la hospitalización), con Grado 4, es muy grave, con riesgo para la vida o incapacitante, indicada intervención urgente, y el Grado 5 es muerte relacionada con el evento adverso.

En un aspecto la invención proporciona un compuesto o combinación de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en el tratamiento del trastorno hiperproliferativo, en el que la administración del compuesto de fórmula Ia, o la sal del mismo, y el uno o más agentes seleccionados de entre 5-FU, capecitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento del trastorno hiperproliferativo. En un aspecto adicional, el efecto sinérgico tiene un valor del Índice de Combinación de menos de aproximadamente 0,8.

En los modos preclínicos, la administración de GDC-0068 dio como resultado un aumento dependiente de la dosis de los niveles de glucosa en plasma. Se observaron eventos de hiperglucemia de Grado 1 o 2 en un ensayo clínico humano de Fase Ia de GDC-0068 entre pacientes en ayunas y se aliviaron con una combinación de terapia antidiabética oral y dieta. Por lo tanto, también se describe un tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer, en un paciente que padece el mismo que comprende administrar un compuesto de fórmula Ia (GDC-0068) junto con un compuesto antidiabético (por ejemplo, metformina). La combinación de terapias antidiabéticas previene, trata o invierte los efectos secundarios de la hiperglicemia de los tratamientos del compuesto de fórmula Ia. GDC-0068 puede administrarse con el estómago vacío (en ayunas), opcionalmente junto con terapias antidiabéticas, y junto con los agentes quimioterapéuticos descritos en el presente documento. También se administran agentes quimioterapéuticos (analizados adicionalmente en el presente documento, por ejemplo docetaxel y folfox) como parte de la combinación.

55 COMPUESTO DE FÓRMULA Ia

La Fórmula Ia es un compuesto como se indica a continuación:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 PREPARACIÓN DEL COMPUESTO DE FÓRMULA Ia

El compuesto de esta invención puede sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los ya conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están disponibles en general a partir de fuentes comerciales, tal como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), o se preparan fácilmente usando métodos ya conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos).

15 El compuesto de Fórmula Ia puede prepararse como se expone en el Ejemplo 1 en el presente documento.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En cualquiera de los métodos sintéticos para preparar el compuesto de Fórmula Ia, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifásica, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: de fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla de reacción con un reactivo seleccionado para unirse o hacer de otro modo separable un producto deseado, material de partida sin reaccionar, reacción por producto, o similar. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión, tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos, tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similar.

La selección de los métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción multifásica, y similares. Un experto en la técnica aplicará técnicas más probables para conseguir la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos), y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando

agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3): 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de los diastereómeros, y la conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

En el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, etricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que llevan una funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse a separarse por cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico, puede dar lugar a la formación de las sales diastereoméricas.

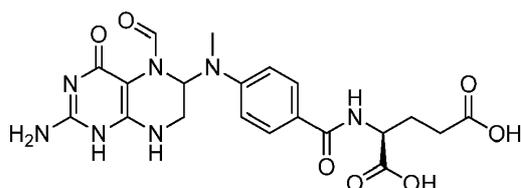
Como alternativa, mediante el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica la fabricación de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-)mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47: 4165), de la mezcla racémica, y el análisis del espectro de ^1H RMN para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereoisómeros estables de compuestos atropisómeros se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase quiral estacionaria ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513: 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS

Ciertos agentes quimioterapéuticos han demostrado propiedades sorprendentes e inesperadas en combinación con compuestos de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la inhibición de la proliferación de células *in vitro* e *in vivo*. Dichos agentes quimioterapéuticos incluyen: 5-FU, un agente de platino, irinotecán, docetaxel, doxorubicina, gemcitabina, SN-38, capecitabina, temozolomida, erlotinib, PD-0325901, paclitaxel, bevacizumab, pertuzumab, tamoxifeno, rapamicina, lapatinib, PLX-4032, MDV3100, abiraterona, y GDC-0973.

5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, Reg. CAS n.º 51-21-8) es un inhibidor de la timidilato sintasa y ha sido utilizado durante décadas en el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer colorrectal y de páncreas (documentos US 2802005; US 2885396; Duschinsky et al (1957) J. Am. chem. Soc. 79: 4559; Hansen, R.M. (1991) Cancer Invest. 9: 637-642). 5-FU se denomina como 5-fluoro-1*H*-pirimidin-2,4-diona.

El ácido folínico (INN), o leucovorina (USAN) (ácido (2*S*)-2-[[4-[(2-amino-5-formil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1*H*-pteridin-6-*il*)metilamino]benzoi]amino]pentanodioico, Reg. CAS n.º 1492-18-8), administrados generalmente como folinato de calcio o sodio (o leucovorina cálcica/sódica), se usa en quimioterapia contra el cáncer que implica la combinación sinérgica con el agente quimioterapéutico 5-fluorouracilo, y en ciertas realizaciones con oxaliplatino, u opcionalmente con otros platinos, tales como cisplatino, como parte del régimen FOLFOX. Tiene la estructura:



El oxaliplatino (Reg. CAS n.º 63121-00-6) es un complejo de coordinación que se usa en quimioterapia contra el cáncer (Patente de Estados Unidos Número 4.169.846). El oxaliplatino se ha comparado con otros compuestos de platino (Cisplatino, Carboplatino) en cánceres avanzados (gástrico, de ovario). El oxaliplatino se administra normalmente con fluorouracilo y leucovorina en una combinación conocida como FOLFOX para el tratamiento de

cáncer colorrectal.

mFOLFOX6 (FOLFOX6 modificado) se refiere a oxaliplatino (por ejemplo, ELOXATIN®), 5-FU (por ejemplo, ADRUCIL®), y leucovorina (por ejemplo, WELLCOVORIN®).

5 El carboplatino (Reg. CAS n.º 41575-94-4) es un fármaco quimioterapéutico usado contra el carcinoma de ovario, cánceres de pulmón, cabeza y cuello (documento US 4140707; Calvert et al (1982) Cancer Chemother. Pharmacol. 9: 140; Harland et al (1984) Cancer Res. 44: 1693). El carboplatino se denomina como azanida; ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico; platino.

10 El cisplatino, o *cis*-diaminadichloroplatino (II) (Reg. CAS n.º 15663-27-1) es un fármaco quimioterapéutico usado para tratar diversos tipos de cánceres, incluyendo sarcomas, algunos carcinomas (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas, y cáncer de ovario), linfomas, y tumores de células germinales. Fue el primer miembro de una clase de fármacos anticancerosos que contenían platino, que ahora también incluyen carboplatino y oxaliplatino. El cisplatino tiene la estructura *cis*-PtCl₂(NH₃)₂.

15 El irinotecán (Reg. CAS n.º 97682-44-5) es un inhibidor de la topoisomerasa 1, que impide que el ADN se desenrollen. El irinotecán se activa por hidrólisis en SN-38, un inhibidor de la topoisomerasa I. La inhibición de la topoisomerasa I por el metabolito activo SN-38 conduce eventualmente a la inhibición tanto de la replicación como la transcripción de ADN. Su uso principal es en cáncer de colon, en particular, junto con otros agentes quimioterapéuticos. Éste incluye el régimen FOLFIRI, que consiste en 5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecán de infusión.

20 La doxorubicina (Reg. CAS n.º 23214-92-8) es un antibiótico de antraciclina. Como todas las antraciclina, actúa intercalando el ADN. La doxorubicina se usa comúnmente en el tratamiento de una amplia gama de cánceres, incluyendo neoplasias hematológicas, muchos tipos de carcinoma, y sarcomas de tejido blando. La doxorubicina se denomina como (8*S*,10*S*)-10-(4-amino-5-hidroxi-6-metil-tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-6,8,11-trihidroxi-8-(2-hidroxiacetil)-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona.

30 El docetaxel (Reg. CAS n.º 114977-28-5) es un taxano usado para tratar cáncer de mama, ovario y NSCLC (Documentos US 4814470; US 5438072; US 5698582; US 5714512; US 5750561; Mangatal et al (1989) Tetrahedron 45: 4177; Ringel et al (1991) J. Natl. Cancer Inst. 83: 288; Bissery et al (1991) Cancer Res. 51: 4845; Herbst et al (2003) Cancer Treat. Rev. 29: 407-415; Davies et al (2003) Expert. Opin. Pharmacother. 4: 553-565). El docetaxel se denomina como (2*R*,3*S*)-*N*-carboxi-3-fenilisoserina, *N*-terc-butil éster, 13-éster con 5, 20-epoxi-1, 2, 4, 7, 10, 13-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato (documentos US 4814470; EP 253738; Reg. CAS n.º 114977-28-5).

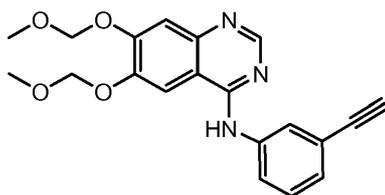
40 La gemcitabina (Reg. CAS n.º 95058-81-4) es un análogo nucleosídico que bloquea la replicación del ADN, se usa para tratar diversos carcinomas, incluyendo de páncreas, de mama, NSCLC y linfomas (documentos US 4808614; US 5464826; Hertel et al (1988) J. Org. Chem. 53: 2406; Hertel et al (1990) Cancer Res. 50: 4417; Lund et al (1993) Cancer Treat. Rev. 19: 45-55). La gemcitabina se denomina como 4-amino-1-[3,3-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil) tetrahidrofurano-2-il]-1*H*-pirimidin- 2-ona.

45 SN-38 (Reg. CAS n.º 86639-52-3) es el metabolito activo de irinotecán (véase anteriormente). Es 200 veces más activo que el propio irinotecán. Tiene el nombre 7-etil-10-hidroxi-camptotecina.

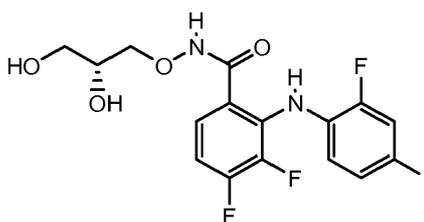
50 La capecitabina (Reg. CAS n.º 154361-50-9) es un agente quimioterapéutico administrado por vía oral usado en el tratamiento de cánceres metastásicos de mama y colorrectal. La capecitabina es un profármaco, que se convierte enzimáticamente en 5-fluorouracilo en el tumor, donde inhibe la síntesis de ADN y ralentiza el crecimiento del tejido tumoral. La activación de capecitabina sigue una ruta con tres etapas enzimáticas y dos metabolitos intermedios, 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR), para formar 5-fluorouracilo. La capecitabina tiene el nombre [1-(3,4-dihidroxi-5-metil-tetrahidrofurano-2-il)-5-fluoro-2-oxo-1*H*-pirimidin- 4-il]aminometanoato de pentilo.

55 La temozolomida (Reg. CAS n.º 85622-93-1) es un agente de alquilación que puede usarse para el tratamiento de astrocitoma de Grado IV, también conocido como glioblastoma multiforme, así como Melanoma, una forma de cáncer de piel. La temozolomida tiene el nombre 4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4,3,0] nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida.

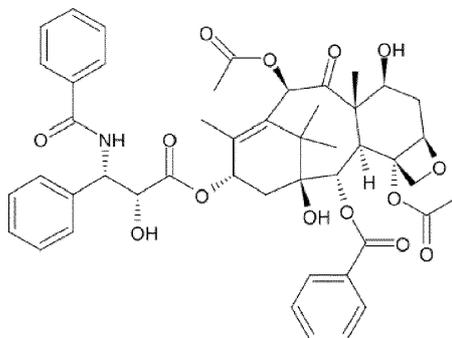
60 Erlotinib (Reg. CAS n.º 183321-74-6, TARCEVA®, OSI-774, Genentech) se usa para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón, cáncer de páncreas y varios otros tipos de cáncer dirigiendo específicamente la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (documentos US 5747498; US 6900221; Moyer et al (1997) Cancer Res. 57: 4838; Pollack et al (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 291: 739; Perez-Soler et al (2004) J. Clin. Oncol. 22: 3238; Kim et al (2002) Curr. Opin. Invest. Drugs 3: 1385-1395; Blackhall et al (2005) Expert Opin. Pharmacother. 6: 995-1002). Erlotinib se denomina como *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(metoximatoxi)quinazolin-4-amina (Reg. CAS n.º 183321-74-6) y tiene la estructura:



5 PD-0325901 (Reg. CAS n.º 391210-10-9, Pfizer) es un inhibidor de MEK alostérico competitivo no ATP de segunda generación para el tratamiento por comprimido oral potencial del cáncer (documentos US 6960614; US 6972298; US 2004/147478; US 2005/085550). Se han realizado ensayos clínicos de Fase II para el tratamiento potencial de tumores de mama, tumores de colon y melanoma. PD-0325901 se denomina como (R)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida, y tiene la estructura:



10 Paclitaxel (Reg. CAS n.º 33069-62-4, TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton NJ) se aísla del compuesto de la corteza del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, y se usa para tratar cáncer de pulmón, de ovario, de mama, y formas avanzadas de sarcoma de Kaposi (Wani et al (1971) J. Am. Chem. Soc. 93: 2325; Mekhail et al (2002) Expert. Opin. Pharmacother. 3: 755-766). Paclitaxel se denomina como β-(benzoilamino)-α-hidroxi-6,12b-bis (acetiloxi)-12-(benzoiloxi)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclododeca(3,4)benz(1,2-b) oxet-9-iléster, ácido (2aR-(2a-α,4-β,4a-β,6-β,9-α (α-R*,β-S*),11-α,12-α,12a-α,2b-α))-bencenopropanoico, y tiene la estructura:



20 Bevacizumab (Reg. CAS n.º 216974-75-3, AVASTIN®, Genentech, Inc.) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra VEGF, el factor de crecimiento endotelial vascular (documento US 6054297; Presta et al (1997) Cancer Res. 57: 4593-4599). Se usa en el tratamiento de cáncer, donde inhibe el crecimiento tumoral bloqueando la formación de nuevos vasos sanguíneos. Bevacizumab fue el primer inhibidor de la angiogénesis clínicamente disponible en Estados Unidos, aprobado por la FDA en 2004 para su uso junto con quimioterapia estándar en el tratamiento de cáncer de colon metastásico y la mayor parte de las formas de cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. Están en curso varios estudios clínicos avanzados para determinar su seguridad y eficacia para los pacientes con: adyuvante/cáncer de colon no metastásico, cáncer de mama metastásico, carcinoma de células renales metastásico, glioblastoma metastásico multiforme, cáncer de ovario metastásico, cáncer de próstata metastásico hormona-refractario, y cáncer de páncreas metastásico o irrecable localmente avanzado (Ferrara et al (2004) Nat. Rev. Drug Disc. 3: 391-400). Bevacizumab tiene una masa molecular de aproximadamente 149.000 daltons y está glicosilado.

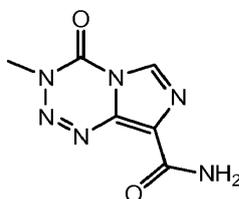
35 Bevacizumab y otros anticuerpos anti-VEGF humanizados se describen adicionalmente en el documento US 6884879. Los anticuerpos anti-VEGF adicionales incluyen los anticuerpos de la serie G6 o B20, por ejemplo, G6-31, B20-4.1, (documentos WO 2005/012359; WO 2005/044853; US 7060269; US 6582959; US 6703020; US 6054297; WO 98/45332; WO 96/30046; WO 94/10202; EP 0666868B1; US 2006/009360; US 2005/0186208; US 2003/0206899; US 2003/0190317; US 2003/0203409; 20050112126; Popkov et al (2004) Journal of Immunological Methods 288: 149-164. Un "anticuerpo de la serie B20" es un anticuerpo anti-VEGF que se obtiene a partir de una secuencia del anticuerpo B20 o un anticuerpo derivado de B20 de acuerdo con una cualquiera de las figuras 27-29 del documento WO 2005/012359. En una realización, el anticuerpo de la serie B20 se une a un epítipo funcional en VEGF humano que comprende los residuos F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, I91, K101, E103, y C104. Otros

anticuerpos anti-VEGF incluyen aquellos que se unen a un epítipo funcional en VEGF humano que comprende los residuos F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, I91, K101, E103, y C104 o, como alternativa, que comprende los residuos F17, Y21, Q22, Y25, D63, I83 y Q89.

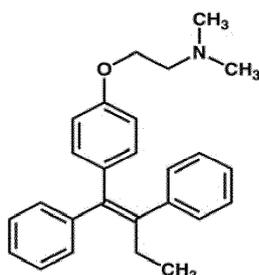
5 Trastuzumab (HERCEPTIN®, huMAb4D5-8, rhuMAb HER2, Genentech) es una versión de anticuerpo monoclonal, IgG1 kappa humanizado derivado de ADN recombinante, del anticuerpo murino HER2 que se une selectivamente con alta afinidad en un ensayo basado en células ($K_d = 5 \text{ nM}$) al dominio extracelular de la proteína del receptor2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2 (ErbB2) (documentos US 5821337; US 6054297; US 6407213; US 6639055; Coussens L, et al (1985) Science 230: 1132-9; Slamon DJ, et al (1989) Science 244: 707-12).
 10 Trastuzumab contiene regiones marco humanas con las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo murino (4D5) que se unen a HER2. El trastuzumab se une al antígeno HER2 y, por lo tanto, inhibe el crecimiento de células cancerosas. Se ha mostrado que el trastuzumab, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2 (Hudziak RM, et al (1989) Mol Cell Biol 9: 1165-72; Lewis GD, et al (1993) Cancer Immunol Immunother; 37: 255-63; Baselga J, et al (1998) Cancer Res. 58: 2825-2831). Trastuzumab es un mediador de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, ADCC (Hotaling TE, et al (1996) [resumen]. Proc. Annual Meeting Am Assoc Cancer Res; 37: 471; Pegram MD, et al (1997) [resumen]. Proc Am Assoc Cancer Res; 38: 602; Sliwkowski et al (1999) Seminars in Oncology 26(4), Suppl 12: 60-70; Yarden Y. y Sliwkowski, M. (2001) Nature Reviews: Molecular Cell Biology, Macmillan Magazines, Ltd., Vol. 2: 127-137). HERCEPTIN® se aprobó en 1998 para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastáticos que sobreexpresan ErbB2 (Baselga et al, (1996) J. Clin. Oncol. 14: 737-744). La FDA aprobó HERCEPTIN® en 2006 como parte de un régimen de tratamiento que contiene doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, positivo a HER2. Existe una necesidad clínica significativa para el desarrollo de más terapias del cáncer dirigidas a HER2 para aquellos pacientes con tumores que sobreexpresan HER2 u otras enfermedades asociadas a la expresión de HER2 que no responden, o responden de forma escasa, al tratamiento con HERCEPTIN®.
 25

Pertuzumab (OMNITARG™, rhuMab 2C4, Genentech) es un anticuerpo humanizado de estadio clínico, y el primero de una nueva clase de agentes conocidos como inhibidores de la dimerización de HER (IDH) que bloquean la capacidad del receptor HER2 para colaborar con otros miembros de la familia de receptores HER, es decir, HER1/EGFR, HER3, y HER4 (documento 6949245; Agus et al (2002) Cancer Cell 2: 127-37; Jackson et al (2004) Cancer Res 64: 2601-9; Takai et al (2005) Cancer 104: 2701-8). En las células cancerosas, la interferencia con la capacidad de HER2 para colaborar con otros receptores de la familia HER bloquea la señalización de las células y finalmente puede conducir a la inhibición del crecimiento de las células cancerosas y a la muerte de las células cancerosas. Debido a su modo de acción único, los IDH tienen potencial para trabajar en una amplia diversidad de tumores, incluyendo aquellos que no sobreexpresan HER2 (Mullen et al (2007) Molecular Cancer Therapeutics 6: 93-100).
 30
 35

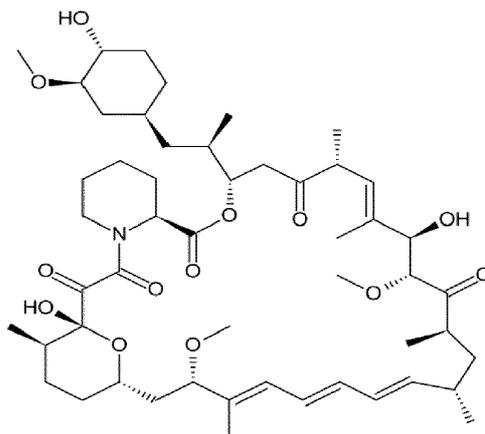
Temozolomida, (Reg. CAS n.º 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough) es un fármaco quimioterapéutico oral aprobado por la FDA para el tratamiento del astrocitoma anaplásico, y ha sido estudiado por otros tipos de tumor cerebral, tales como glioblastoma multiforme (documento US 5260291; Stevens et al (1984) J. Med. Chem. 27: 196; Newlands et al (1997) Cancer Treat. Rev. 23: 35-61; Danson et al (2001) Expert Rev. Anticancer Ther. 1: 13-19). Temozolomida se denomina como (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4,3,0]nona-2,7,9-triene-9-carboxamida o 3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo [5,1-d]-as-tetrazin-8-carboxamida (documento US 5260291, CAS n.º 85622-93-1), y tiene la estructura:
 40
 45



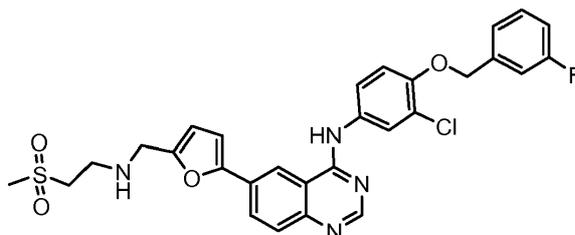
El tamoxifeno (Reg. CAS n.º 10540-29-1, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) es un modulador del receptor de estrógeno selectivo (SERM) activo por vía oral, que se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama y es actualmente el fármaco de mayor venta en el mundo para esta indicación. El tamoxifeno (Nolvadex®) fue aprobado en primer lugar por la FDA (ICI Pharmaceuticals, ahora AstraZeneca) en 1977 para el tratamiento del cáncer de mama metastático (Jordan VC (2006) Br J Pharmacol 147 (Comp. 1): S269-76). El tamoxifeno se usa actualmente para el tratamiento del cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno (ER) tanto inicial como avanzado, en mujeres pre y post-menopáusicas (Jordan VC (1993) Br J Pharmacol 110 (2): 507-17). También está aprobado por la FDA para la prevención del cáncer de mama en mujeres con alto riesgo de desarrollo de la enfermedad y para la reducción del cáncer de mama contralateral (en la mama opuesta). El tamoxifeno se denomina como (Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetil-etanamina, (Reg. CAS n.º 10540-29-1), y tiene la estructura:
 50
 55



- La rapamicina (Reg. CAS n.º 53123-88-9, sirolimus, RAPAMUNE®) es un fármaco inmunosupresor utilizado para prevenir el rechazo en el trasplante de órganos, y es especialmente útil en trasplantes de riñón. La rapamicina es un antibiótico macrólido ("*-micina*") descubierta como un producto de la bacteria *Streptomyces hygroscopicus* en una muestra de suelo de una isla llamada Rapa Nui, más conocida como Isla de Pascua (Pritchard DI (2005). Drug Discovery Today 10 (10): 688-691). La rapamicina inhibe la respuesta a la interleucina-2 (IL-2) y bloquea así la activación de los linfocitos T y B. El modo de acción de la rapamicina es unir la proteína citosólica *proteína de unión con FK-12* (FKBP12). El complejo de rapamicina-FKBP12 inhibe la ruta de la *diana de rapamicina en mamíferos* (mTOR) directamente a través de la unión del Complejo 1 de mTOR (mTORC1). mTOR se denomina también FRAP (proteína asociada a rapamicina FKBP) o RAFT (rapamicina y diana FKBP). La rapamicina se denomina como (3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34*a*-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3*H*-pirido[2,1-*c*][1,4]-oxazaciclohentriacontin-1,5,11,28,29(4*H*,6*H*,31*H*)-pentona (Reg. CAS n.º 53123-88-9), y tiene la estructura:

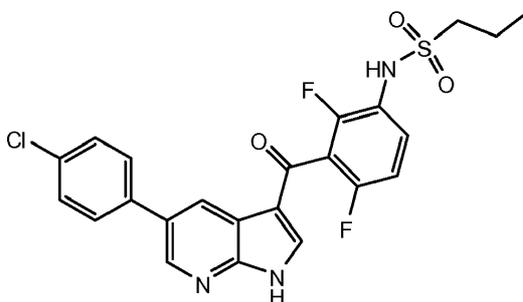


- Lapatinib (Reg. CAS n.º 388082-78-8, TYKERB®, GW572016, Glaxo SmithKline) ha sido aprobado para su uso en combinación con capecitabina (XELODA®, Roche) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 (ErbB2) y que han recibido tratamiento previo incluyendo una antraciclina, un taxano y trastuzumab. El Lapatinib es un factor de crecimiento epidérmico ATP competitivo (EGFR) e inhibidor de la tirosina cinasa dual HER2/neu (ErbB-2) (documentos US 6727256; US 6713485; US 7109333; US 6933299; US 7084147; US 7157466; US 7141576) que inhibe la autofosforilación del receptor y la activación mediante la unión al bolsillo de unión a ATP del dominio de la proteína cinasa EGFR/HER2. Lapatinib se denomina como N-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenil)-6-(5-((2-(metilsulfonil)etilamino)metil)furan-2-il)quinazolin-4-amina, y tiene la estructura:



- Vemurafenib (RG7204, PLX-4032, Reg. CAS n.º 1029872-55-5) ha demostrado que causa la muerte celular programada en diversas líneas celulares de cáncer, por ejemplo líneas de células de melanoma. Vemurafenib interrumpe la etapa de B-Raf/MEK en la ruta B-Raf/MEK/ERK - si B-Raf tiene la mutación V600E común. Vemurafenib funciona en pacientes, por ejemplo, en pacientes de melanoma, como aprobado por la FDA, cuyo cáncer tiene una mutación V600E BRAF (es decir, en la posición aminoacídica número 600 en la proteína B-RAF, la

valina normal se reemplaza por ácido glutámico). Aproximadamente el 60 % de los melanomas tienen la mutación V600E BRAF. La mutación V600E está presente en diversos cánceres diferentes, incluyendo linfoma, cáncer de colon, melanoma, cáncer de tiroides y cáncer de pulmón. Vemurafenib tiene la siguiente estructura:



5

ZELBORAF® (vemurafenib) (Genentech, Inc.) es un producto farmacológico aprobado por Estados Unidos, e indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o irreseccable con mutación BRAF V600E según se detecta por un ensayo aprobado por la FDA. ZELBORAF® (vemurafenib) no está recomendado para su uso en pacientes de melanoma que carecen de la mutación BRAF V600E (melanoma BRAF de tipo silvestre).

10

MDV3100 (Reg. CAS n.º 915087-33-1) es un fármaco antagonista del receptor de andrógenos desarrollado para el tratamiento de cáncer de próstata refractario a hormonas. Se ha notificado hasta un 89 % de descenso en los niveles séricos de antígeno específico de próstata después de un mes tomando el medicamento. A diferencia de la bicalutamida, MDV3100 no promueve la translocación de AR al núcleo y además, evita la unión de AR al ADN y AR a proteínas coactivadoras. Se encontró que MDV 3100 fue clínicamente activo para los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en los ensayos de fase I y II en curso. MDV3100 tiene el nombre 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida.

15

Abiraterona (Reg. CAS n.º 154229-19-3; véanse las Patentes de Estados Unidos 5.604.213 y 5.618.807) es un fármaco actualmente bajo investigación para su uso en cáncer de próstata resistente a la castración. Bloquea la formación de testosterona inhibiendo CYP17A1 (CYP450c17), una enzima también conocida como 17 α -hidroxilasa/17,20 liasa. Esta enzima está implicada en la formación de DHEA y androstenodiona, que puede metabolizarse, por último, en testosterona. La abiraterona tiene el nombre (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-dimetil-17-(piridin-3-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol. También puede administrarse como el profármaco de acetato de (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-dimetil-17-(piridin-3-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo.

20

25

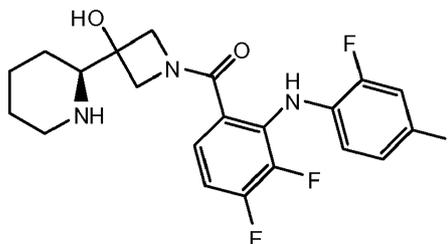
ZYTIGA® (acetato de abiraterona) (JOHNSON & JOHNSON Corp) es un fármaco aprobado en Estados Unidos e indicado para su uso junto con prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que han recibido quimioterapia previa que contenía docetaxel.

30

GDC-0973 es un inhibidor selectivo de MEK, también conocido como proteína cinasa cinasa activada por mitógenos (MAPKK), que es un componente clave de la ruta RAS/RAF/MEK/ERK que se activa frecuentemente en tumores humanos. La activación inadecuada de la ruta MEK/ERK promueve el crecimiento celular en ausencia de factores de crecimiento exógenos. Está en curso un ensayo clínico de Fase I que evalúa GDC-0973 para determinar los tumores sólidos. GDC-0973 pueden prepararse como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO2007044515(A1). GDC-0973 tiene el nombre: (S)-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)(3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il)metanona, y la siguiente estructura:

35

40



Composiciones farmacéuticas

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas de la presente invención incluyen combinaciones de Fórmula I, un agente quimioterapéutico, y uno o más vehículos, emolientes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

45

El compuesto de Fórmula Ia, y los agentes quimioterapéuticos de la presente invención, pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención comprenda tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

- 5 El compuesto de Fórmula Ia, y los agentes quimioterapéuticos de la presente invención, también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como las
- 10 isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

- Las composiciones farmacéuticas incluyen tanto la composición en masa como unidades de dosificación individuales comprendidas por más de un agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, dos) que incluyen el compuesto de
- 15 Fórmula Ia y un agente quimioterapéutico seleccionado de entre las listas de los agentes adicionales descritos en el presente documento en las reivindicaciones, junto con cualquier excipiente, diluyente, vehículo o emoliente farmacéuticamente inactivo. La composición en masa y cada unidad de dosificación individual pueden contener cantidades fijas de los agentes farmacéuticamente activos mencionados anteriormente. La composición en masa es material que aún no se ha conformado en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación
- 20 ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares. De forma análoga, el método de tratamiento de un paciente mediante la administración de una composición farmacéutica de la presente invención, descrito en el presente documento, también pretende que incluya la administración de la composición en masa y unidades de dosificación individuales.

- 25 Las composiciones farmacéuticas también incluyen compuestos de la presente invención marcados con isótopos que son idénticos a los citados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento en particular tal como se especifica, están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos a
- 30 modo de ejemplo que se pueden incorporar en los compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{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 ^{125}I . Ciertos compuestos de la presente invención marcados con isótopos (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en el tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (^3H) y de carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y su detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos
- 35 más pesados tales como deuterio (^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios por tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención se pueden preparar
- 40 generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos en el presente documento más adelante, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos.

- 45 El compuesto de Fórmula Ia y los agentes quimioterapéuticos se formulan de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar para su uso en una combinación terapéutica para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de trastornos hiperproliferativos en mamíferos, incluyendo seres humanos. La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula Ia en asociación con uno o más vehículos, emolientes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 50 Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente usado particular dependerá de los medios y el fin para el que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos como seguros (GRAS) por los
- 55 expertos en la técnica para ser administrados a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión,
- 60 conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, emolientes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saporíferos y otros conocidos aditivos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o para facilitar la elaboración del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

- 65 Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto

(por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas farmacéuticas de dosificación para proporcionar una dosificación del fármaco fácilmente controlable y para posibilitar el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación puede ser envasada en diversas formas, dependiendo del método utilizado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente en el que está depositada la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación para prevenir un acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, el recipiente tiene depositada en el mismo una etiqueta que describe el contenido del mismo. La etiqueta también puede incluir las advertencias apropiadas.

Las formulaciones farmacéuticas del compuesto de la presente invención pueden prepararse para varias vías y tipos de administración. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula la que tiene el grado de pureza deseado se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1995) 18ª edición, Mack Publ. Co., Easton, PA), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. La formulación puede realizarse mezclando a temperatura ambiente, al pH apropiado, y en el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8.

La formulación farmacéutica es preferiblemente estéril. En particular, las formulaciones a usar para la administración *in vivo* deben ser estériles. Dicha esterilización se consigue fácilmente mediante filtración a través de membranas para filtración esterilizante.

La formulación farmacéutica se puede almacenar normalmente como una composición sólida, una formulación liofilizada o una solución acuosa.

Las formulaciones farmacéuticas se dosificarán y se administrarán de una manera consistente con la buena práctica médica, es decir, cantidades, concentraciones, programación, curso, vehículos y vía de administración. Los factores para consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los profesionales de la medicina. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar vendrá gobernada por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno mediado por el factor de coagulación. Tal cantidad es preferiblemente inferior a la cantidad que es tóxica para el huésped o hace que el huésped sea significativamente más susceptible a la hemorragia.

Como propuesta general, la cantidad inicial farmacéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula la administrado por vía oral o parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-1000 mg/kg, concretamente de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día. La dosis del compuesto de Fórmula la y la dosis del agente quimioterapéutico a administrar pueden variar para cada uno de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por forma de dosificación unitaria, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg por forma de dosificación unitaria. Las dosis del compuesto de Fórmula la y el agente quimioterapéutico pueden administrarse en una relación de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 50:1 en peso, o en una relación de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1 en peso.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables son no tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tal como cloruro de octadecildimetilbencilo de amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol fenólico, butílico o bencilico; parabenos de alquilo tales como metilo o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tal como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, mannososa, o dextrinas; agentes quelantes, tal como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tal como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de proteína de Zn); y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden atraparse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos

coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se desvelan en Remington's Pharmaceutical Sciences 18ª edición, (1995) Mack Publ. Co., Easton, PA.

- 5 Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida del compuesto de Fórmula la. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula la, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico)), poliláctidas (documento US 3773919),
10 copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables, tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D (-) 3-hidroxibutírico.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para las vías de administración que se detallan en el presente documento. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences 18ª Ed. (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en
20 asociación de forma uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

- 25 Las formulaciones del compuesto de Fórmula la y/o el agente quimioterapéutico adecuado para administración oral se pueden preparar como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas de gelatina, por ejemplo duras o blandas, obleas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, jarabes o elixires que contienen cada uno una cantidad predeterminada del compuesto de Fórmula la y/o un agente quimioterapéutico. La cantidad de compuesto de Fórmula la y la cantidad de agente quimioterapéutico pueden formularse en una píldora, cápsula, solución o suspensión en forma de una formulación combinada. Como alternativa, el compuesto de Fórmula la y el agente quimioterapéutico se pueden formular por separado en una
30 píldora, cápsula, solución o suspensión para la administración por alternancia.

- 35 Las formulaciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo, humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y
40 opcionalmente se formulan para que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo del mismo.

- 45 Los excipientes de comprimidos de una formulación farmacéutica de la invención pueden incluir: Una carga (o diluyente) para aumentar el volumen en masa del fármaco en polvo que constituye el comprimido; disgregantes para fomentar la rotura del comprimido en pequeños fragmentos, idealmente partículas de fármaco individuales, cuando se ingiere y se favorece la rápida disolución y absorción del fármaco; aglutinante para asegurar que pueden formarse los gránulos y comprimidos con la resistencia mecánica requerida y que se mantiene un comprimido junto después de haber sido prensado, evitando que se fragmente en sus polvos de componentes durante el envasado, envío y manipulación de rutina; emoliente para mejorar la fluidez del polvo que compone el comprimido durante la producción; lubricante para asegurar que el polvo de formación de comprimidos no se adhiere al equipo utilizado para presionar el comprimido durante la fabricación. Estos mejoran el flujo de las mezclas de polvo a través de las prensas y minimizan la fricción y la rotura a medida que los comprimidos terminados son expulsados del equipo; antiadherente con función similar a la del emoliente, que reduce la adhesión entre el polvo que constituye el comprimido y la máquina que se utiliza para perforar la forma del comprimido durante la fabricación; saporífero
50 incorporado en los comprimidos para darles un sabor más agradable, o para enmascarar uno desagradable; y colorante para facilitar la identificación y el cumplimiento por el paciente.

- 55 Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con un excipiente no tóxico y farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de sodio o de calcio, lactosa, fosfato de sodio o de calcio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden ser recubiertos mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación, para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, en solitario o con una cera.
60
65

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente en forma de pomada o crema tópica que contiene el principio o los principios activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 al 20 % p/p. Cuando se formula en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base parafínica o una base de pomada miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400), y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos, de una manera conocida, incluyendo una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con ambas cosas, una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Juntos, el emulsionante o los emulsionantes, con o sin estabilizantes, constituyen una cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa comprenden una base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de las formulaciones farmacéuticas contienen los materiales activos mezclados con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxi-etileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxi-etileno-sorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de un preparado inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser una solución o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o puede prepararse a partir de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos, tal como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación con el tiempo destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg de principio activo por mililitro de solución, con el fin de que pueda tener lugar la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor al que se destinan; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferiblemente en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente el 0,5 al 20 % p/p, por ejemplo, de aproximadamente el 0,5 al 10 % p/p, por ejemplo, aproximadamente el 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el principio

activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y colutorios que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

- 5 Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

10 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en aumentos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca de forma que llegue a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos como se describe a continuación.

15 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del principio activo, vehículos como los que se conocen como apropiados en la técnica.

20 Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria, como se ha mencionado anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

25 La invención también proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que por lo demás son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, por vía oral o por cualquier otra vía deseada.

35 TERAPIA DE COMBINACIÓN

El compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede emplearse junto con otros agentes quimioterapéuticos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, incluyendo tumores, cánceres y tejido neoplásico, junto con trastornos hiperproliferativos pre-neoplásicos y no neoplásicos o no neoplásicos. En ciertas realizaciones, como se define en las reivindicaciones, un compuesto de Fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina en un régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene propiedades anti-hiperproliferativas o que es útil para tratar el trastorno hiperproliferativo. El segundo compuesto del régimen de dosificación tiene preferiblemente actividades complementarias del compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de forma que no se afecten de una manera adversa entre sí. Dichos compuestos pueden administrarse en cantidades que sean eficaces para el propósito pretendido. En una realización, la combinación terapéutica se puede administrar mediante un régimen de dosificación en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en un intervalo entre dos veces al día y a una vez cada tres semanas (q3wk), y la cantidad terapéuticamente eficaz del agente quimioterapéutico se administra en un intervalo entre dos veces al día y una vez cada tres semanas.

55 En un ejemplo, en respuesta a la administración de agentes quimioterapéuticos, por ejemplo docetaxel, las células cancerosas regulan por aumento las rutas, por ejemplo, la ruta de PI3K/AKT, en un intento por eludir la quimioterapia y llegar a ser resistente a la quimioterapia. En otro ejemplo, ciertos cánceres están asociados a mutaciones en el estado PTEN, PI3K o AKT que hacen que los cánceres sean inherentemente resistentes a los tratamientos de quimioterapia. Dosificando el compuesto de fórmula la junto con los agentes quimioterapéuticos, el compuesto de fórmula la inhibe las rutas que se regulan por aumento en respuesta a los agentes quimioterapéuticos, o tienen mutaciones en el estado PTEN, las rutas de PI3K o AKT. En una realización, las combinaciones en el presente documento impiden que las células cancerosas se vuelvan resistentes a ciertas terapias quimioterapéuticas. En otra realización, las combinaciones en el presente documento tratan pacientes que han recibido agentes quimioterapéuticos pero se han vuelto resistentes al tratamiento o el tratamiento ha fracasado.

65 En otro ejemplo, en respuesta al tratamiento con Folfox (o uno o más de 5-FU, oxaliplatino o cisplatino, y ácido folínico), ciertos cánceres, por ejemplo, cáncer gástrico y de colon, inducen un aumento en pAKT, que puede actuar como un mecanismo de resistencia para el cáncer de colon en respuesta al tratamiento. En otro ejemplo, ciertos

cánceres, por ejemplo, cáncer gástrico o de colon, están asociados a mutaciones de PTEN, PI3K o AKT, que pueden actuar como un mecanismo de resistencia para el cáncer en respuesta al tratamiento.

5 En una realización, GDC-0068 o una sal del mismo, es para la administración en combinaciones con Folfox (o uno o más de 5-FU, oxaliplatino o cisplatino y ácido folínico) para impedir que las células cancerosas se vuelvan resistentes al tratamiento. En otra realización, GDC-0068 o una sal del mismo, es para la administración en combinaciones con Folfox (o uno o más de 5-FU, oxaliplatino o cisplatino y ácido folínico) para tratar pacientes con cáncer que han recibido uno o más de los agentes quimioterapéuticos pero se han vuelto resistentes al tratamiento o el tratamiento ha fracasado. En un ejemplo específico, el cáncer es cáncer gástrico. En otro ejemplo, el cáncer es
10 cáncer de colon.

En otro ejemplo, ciertos cánceres, por ejemplo, cáncer de mama, de pulmón (por ejemplo, de pulmón de células no pequeñas), próstata (por ejemplo, CRCP), gástrico y de cabeza/cuello, están asociados a mutaciones en el estado PTEN, PI3K o AKT, que pueden actuar como un mecanismo de resistencia para el cáncer en respuesta al
15 tratamiento con taxanos, tales como docetaxel o paclitaxel.

La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede ser administrada en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, usando una formulación separada, y la administración consecutiva en
20 cualquier orden, en la que preferiblemente hay un periodo de tiempo mientras ambos agentes activos (o todos) ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

En un aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula Ia, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 días
25 después del comienzo de la administración del uno o más agentes. En otro aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula Ia, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 a 10 días antes del comienzo de la administración de la combinación. En otro aspecto específico de la invención, la administración del compuesto de fórmula Ia, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la administración del agente quimioterapéutico comienzan el mismo día.
30

Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriormente son aquellas que se utilizan actualmente y pueden reducirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos, tal como aumentar el índice terapéutico o mitigar la toxicidad u otros efectos secundarios o consecuencias.
35

En una realización particular de la terapia anti-cancerosa, un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede combinarse con un agente quimioterapéutico, así como combinarse con terapia quirúrgica y radioterapia. Las cantidades del compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente o los otros agentes quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y la programación
40 cronológica de la administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

ADMINISTRACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

45 Los compuestos pueden administrarse por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, inhalación, intradérmica, intratecal, epidural, y técnicas de infusión), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. La administración tópica puede implicar también el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis.

50 La formulación de fármacos se analiza en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA. Pueden encontrarse otros ejemplos de formulaciones de fármacos en Liberman, H. A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Vol. 3, 2^a Ed., Nueva York, NY. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar por administración intralesional, incluyendo la perfusión o poniendo en contacto de otra manera el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la
55 vía preferida puede variar por ejemplo con la afección del receptor. Cuando el compuesto es administrado por vía oral, puede formularse como una píldora, cápsula, comprimido, etc., con un vehículo, emoliente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra parenteralmente, se puede formular con un vehículo o diluyente parenteral farmacéuticamente aceptable, y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla a continuación.
60

Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1600 mg por día del compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg del compuesto. Una dosis puede administrarse una vez al día (QD), dos veces al día (BID) o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD), incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto en particular.
65 Además, los factores de toxicidad pueden influir en la dosis y en el régimen de dosificación de la administración.

Cuando se administra por vía oral, la píldora, cápsula o comprimido pueden ingerirse dos veces al día, a diario o menos frecuentemente, tal como semanalmente o una vez cada dos o tres semanas durante un período de tiempo especificado. El régimen se puede repetir durante varios ciclos de terapia.

5 MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Las combinaciones terapéuticas de: (1) un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (2) un agente quimioterapéutico son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos, incluyendo, pero sin limitación, los modulados por AKT cinasa en un mamífero. Los cánceres que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero sin limitación, mesotelioma, endometrial, de mama, de pulmón, de ovario, de próstata (incluyendo cáncer de próstata resistente a la castración "CRPC"), pancreático, melanoma, gástrico, de colon, glioma, de cabeza y cuello.

Artículos de fabricación

También se describe un artículo de fabricación, o "kit", que contiene el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, útil para el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se han descrito anteriormente. El kit puede comprender un recipiente y el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto unido al envase. El término "prospecto" se utiliza en referencia a las instrucciones incluidas habitualmente en paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias sobre el uso de dichos productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envases blíster, etc. El recipiente puede estar formado de varios materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La etiqueta o prospecto indica que la composición se usa para tratar la afección de elección, tal como cáncer. En una realización, la etiqueta o prospecto indican que la composición que comprende el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar para tratar un trastorno resultante de un crecimiento celular anormal. La etiqueta o prospecto puede indicar también que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. Como alternativa, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), una solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y una solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

El kit puede comprender además instrucciones para la administración de la composición del compuesto de fórmula la o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que necesita las mismas.

En algunos casos, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como comprimidos o cápsulas. Tal kit incluye preferiblemente varias dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso pretendido. Un ejemplo de tal kit es un "envase blíster". Los envases blíster se conocen bien en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda de recordatorio, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un prospecto de calendario, designando los días en el programa de tratamiento en el que se pueden administrar las dosis.

Un kit puede comprender (a) un primer recipiente con el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. Como alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), una solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y una solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

Cuando el kit comprende una composición del compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente terapéutico, es decir, el agente quimioterapéutico, el kit puede comprender un

recipiente para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido, sin embargo, la composiciones separadas pueden también estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Normalmente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico responsable de la prescripción desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Aspectos específicos de la invención

En un aspecto específico de la invención, el trastorno hiperproliferativo es cáncer.

En un aspecto específico de la invención, el cáncer está asociado a la mutación de PTEN.

En un aspecto específico de la invención, el cáncer está asociado a la mutación, sobreexpresión o amplificación de AKT.

En un aspecto específico de la invención, el cáncer está asociado a la mutación de PI3K.

En un aspecto específico de la invención, el cáncer está asociado con una mutación de HER2.

En un aspecto específico de la invención, el cáncer se selecciona de entre, mama, pulmón, ovario, próstata (por ejemplo, cáncer de próstata resistente a la castración), melanoma, gástrico, colon, renal, cabeza y cuello, y glioma.

En un aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 5-FU, son para su administración al mamífero.

En un aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 5-FU, y oxaliplatino sirven para su administración al mamífero, y el cáncer es gástrico, de ovario o de colon.

En un aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 5-FU, y oxaliplatino, son para su administración al mamífero y el cáncer es gástrico, de próstata, de cabeza y cuello.

En un aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 5-FU, oxaliplatino, y ácido folínico, son para su administración al mamífero, y el cáncer es gástrico, de ovario o de colon.

En un aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 5-FU, oxaliplatino, y ácido folínico son para su administración al mamífero, y el cáncer es gástrico, de próstata, de cabeza y cuello.

En un aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula la, es decir, GDC-0068, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes como se define en las reivindicaciones que comprenden uno o más de 5-FU, oxaliplatino, y ácido folínico, son para su administración al mamífero para tratar cáncer, y el cáncer es gástrico negativo a HER2 (por ejemplo, primera línea), colorrectal (por ejemplo, primera línea, opcionalmente junto con un inhibidor de VEGF, tal como bevacizumab), cabeza/cuello SCC (por ejemplo, primera línea), colorrectal (por ejemplo, segunda línea), o pancreático (por ejemplo, segunda línea).

En un aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.

En un aspecto específico de la invención, el compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como un comprimido.

PROCEDIMIENTOS PREPARATIVOS GENERALES

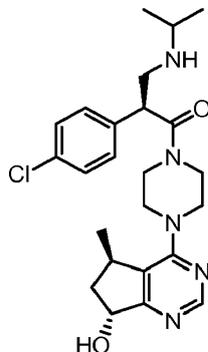
Ejemplos

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se entenderá que estos ejemplos no limitan la invención y únicamente pretenden sugerir un método para poner en práctica la invención. Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios inhibidores de AKT diferentes de la invención, y los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se consideran dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos de interferencia,

utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o realizando modificaciones convencionales de las condiciones de reacción.

Ejemplo 1

5



(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona

10

Etapa 1: Se enfrió pulegenato de etilo (130 g, 662 mmol) en EtOAc (900 ml) a -78 °C usando un baño de hielo seco-isopropanol. Esta mezcla se sometió a ozonólisis hasta que la reacción se volvió de color púrpura. En este punto, se detuvo la generación de ozono, y la reacción se retiró del baño de hielo seco. Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla de reacción hasta que se volvió de color amarillo. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (400 ml). La solución se enfrió a 0 °C, y se añadió en porciones polvo de Zn (65 g, 993 mmol) durante 30 minutos. Después, la reacción se dejó en agitación durante 2 horas, momento en el que la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite para retirar el polvo de cinc. El ácido acético se neutralizó a pH 7 con NaOH acuoso y NaHCO₃ y se extrajo con éter (3 x 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con salmuera, MgSO₄ y se concentraron para dar 2-metil-5-oxociclopentano-carboxilato de (2R)-etilo en forma de un líquido de color pardo (107 g, 95 %).

15

20

Etapa 2: Se añadió acetato de amonio (240,03 g, 3113,9 mmol) a una solución de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo (106,0 g, 622,78 mmol) en MeOH (1,2 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, después de lo cual se completó según se determinó por TLC y HPLC. La mezcla de reacción se concentró para retirar el MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó dos veces con H₂O, una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para dar 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (102 g, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite de color naranja. LC/MS (APCI+) m/z 170 [M+H]⁺.

25

30

Etapa 3: Una solución que contenía 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (161,61 g, 955,024 mmol) y formiato amónico (90,3298 g, 1432,54 mmol) en formamida (303,456 ml, 7640,19 mmol) se calentó a una temperatura interna de 150 °C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se transfirió a un matraz de una boca de 2 l. Después, el exceso de formamida se retiró por destilación a alto vacío. Una vez se detuvo la formación de formamida, el aceite restante en el destilador se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 x 200 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite de color pardo resultante se disolvió en DCM mínimo, y esta solución se añadió usando un embudo de decantación a una solución agitada de éter (aprox. 5 vol. de éter frente a una solución de DCM), causando la formación de algo de precipitado de color pardo. Este precipitado de color pardo se retiró por filtración a través de un embudo sinterizado medio que se aclaró con éter y se desechó. El filtrado se concentró, la trituración de éter se repitió dos veces más y después se secó en una línea de alto vacío para dar (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,225 g, rendimiento del 65,00 %) en forma de un sólido pastoso de color pardo-amarillo. LC/MS (APCI-) m/z 149,2.

35

40

Etapa 4: Se añadió lentamente POCl₃ puro (463,9 ml, 5067 mmol) mediante un embudo de adición a una solución a 0 °C de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (152,2 g, 1013 mmol) en DCE (1,2 l). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo y se agitó durante 70 minutos. La reacción se completó según se determinó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el exceso de POCl₃ se inactivó en 4 porciones como se indica a continuación: La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se añadió por goteo en un vaso de precipitados que contenía hielo y una solución saturada de NaHCO₃ enfriada en un baño de hielo. Una vez que se completó la adición de cada porción de la mezcla de reacción, la mezcla inactivada se agitó durante 30 minutos para asegurar la destrucción completa de POCl₃ antes de la transferencia al embudo de decantación. La mezcla se transfirió al embudo de decantación y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice como se indica a continuación: Se suspendió gel de sílice (1 kg) en 9:1 de hexano:acetato de etilo sobre un embudo sinterizado de 3 l, la sílice se sedimentó al vacío, y se coronó con arena. El producto en bruto se cargó con una mezcla de DCM/hexano, y el compuesto se eluyó usando matraces de brazo lateral de 1 l al vacío. Los

45

50

subproductos de alto Fr eluyeron en primer lugar, después (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104,4 g, rendimiento del 61,09 %) en forma de un aceite de color pardo. Se añadieron trietilamina (93,0 ml, 534 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (34,8 g, 187 mmol) a una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30,0 g, 178 mmol) en n-BuOH (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante una noche (17 horas), después de lo cual se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite resultante se disolvió en DCM, se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite de color pardo resultante se purificó sobre gel de sílice eluyendo en primer lugar con 2:1 de hexanos:acetato de etilo hasta que el producto se eluyó limpiamente, después a gradiente de 1:1 a 1:5 de DCM:acetato de etilo para dar 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (42,0 g, rendimiento del 74,1 %) en forma de un polvo beige. LC/MS (APCI+) m/z 319,1 [M+H]⁺.

Etapa 5: Se añadió en porciones MCPBA sólido máx. al 77 % (23,9 g, 107 mmol) a una solución a 0 °C de 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (20,0 g, 62,8 mmol) en CHCl₃ (310 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. El análisis por HPLC parecía similar después de 7,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se añadieron NaHCO₃ (13,2 g, 157 mmol) y 0,5 equivalentes más de m-CPBA. La mezcla de reacción se agitó durante una noche (14 horas). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota mediante un embudo de adición una solución de Na₂S₂O₃ (29,8 g, 188 mmol) en H₂O (50 ml). Esto se siguió de una solución de Na₂CO₃ (24,6 g, 232 mmol) en H₂O (70 ml) mediante un embudo de adición (la mezcla se volvió homogénea). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x 150 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el N-óxido. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

Etapa 6: Se añadió Ac₂O (77,0 ml, 816 mmol) al N-óxido (21,0 g, 62,8 mmol) de la Etapa 5. La mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno en un baño de arena a 90 °C y se agitó durante 100 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético se retiró por evaporación rotatoria. El aceite resultante se disolvió en DCM, que después se vertió cuidadosamente en Na₂CO₃ saturado en hielo. La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (23,6 g, 100 %) en forma de una espuma de color pardo. LC/MS (APCI+) m/z 377,1 [M+H]⁺.

Etapa 7: Se añadió LiOH·H₂O (6,577 g, 156,7 mmol) a una solución a 0 °C de 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (23,6 g, 62,69 mmol) en 2:1 de THF:H₂O (320 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y después se calentó a temperatura ambiente. LC/MS parecía igual a las 3 horas y las 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y después a la mezcla se le añadió NH₄Cl saturado. La mezcla se agitó durante 5 minutos, y la mayor parte del THF se retiró por evaporación rotatoria. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en Biotage 65M: 4:1 de DCM:acetato de etilo, después a gradiente de 1:1 a 1:4 de DCM:acetato de etilo. Una vez que el producto se eluyó, entonces el acetato de etilo se lavó abundantemente a través de la columna. Después, 30:1 de DCM:MeOH eluyó el resto del producto (8,83 g). Las fracciones mixtas se sometieron de nuevo a cromatografía ultrarrápida con Biotage 40M usando las mismas condiciones para dar 2,99 g más que dieron un rendimiento combinado de 4-(7-hidroxí-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (11,82 g, rendimiento del 56,38 %) en forma de una espuma de color pardo. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

Etapa 8: Una solución de DMSO (5,45 ml, 76,8 mmol) en DCM (50 ml) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición a una solución a -78 °C de cloruro de oxalilo (3,35 ml, 38,4 mmol) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos, y después se añadió lentamente una solución de 4-(7-hidroxí-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (9,17 g, 27,4 mmol) en DCM (80 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a -78 °C, después de lo cual, a la mezcla se le añadió trietilamina pura (18,0 ml, 129 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y después se agitó durante 30 minutos. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage 65M): la columna se lavó abundantemente con aprox. 800 ml de 4:1 de DCM:EtOAc, después a un gradiente de 1:1 de DCM:acetato de etilo hasta la elución del producto, después a 1:4 de DCM:EtOAc se eluyó el producto para dar 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (7,5 g, rendimiento del 82,3 %) en forma de una espuma de color pardo. La espuma se concentró (3 x) en DCM/hexanos, que dio una espuma de color pardo muy claro. HPLC >95 % de área. LC/MS (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺.

Etapa 9: Se añadieron trietilamina (4,33 ml, 31,1 mmol; desgasificada con nitrógeno 30 minutos antes de su uso) y ácido fórmico (1,36 ml, 36,1 mmol; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de su uso) a una solución de 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (9,75 g, 29,3 mmol) en DCM (210 ml; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de su uso). La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió un catalizador de Ru (0,0933 g, 0,147 mmol). La reacción se agitó a una presión de nitrógeno positiva durante una noche (18 horas). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se secó al vacío. El material impuro se sometió a cromatografía ultrarrápida en Biotage 65M cargada de 1:1 de DCM:acetato de etilo, se lavaron abundantemente 500 ml, después a 1:4 de DCM:acetato de etilo hasta el

producto (2° punto), después a gradiente de acetato de etilo puro, después a 25:1 de DCM:MeOH se eluyó el resto del producto. Las fracciones se combinaron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se concentró de nuevo en DCM/hexanos para dar una mezcla de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (principal) y 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (secundario) (9,35 g, rendimiento del 95,3 %) en forma de una espuma de color beige. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. 1H RMN (CDCl₃) muestra el 88 % por integración de carbinol metino.

Etapa 10: Se añadió cloruro de 4-nitrobenzoílo (4,27 g, 23,0 mmol) a una solución a 0 °C de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 20,9 mmol) y trietilamina (4,38 ml, 31,4 mmol) en DCM (110 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se añadió NaHCO₃ saturado. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en Biotage 65M (producto en bruto cargado con 3:1 de hexanos:acetato de etilo, después 2:1 de hexanos:acetato de etilo eluyeron 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y algunas fracciones mixtas). Después, se eluyó 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo usando 1:2 de hexanos:acetato de etilo. Las fracciones con producto se concentraron por evaporación rotatoria para dar 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (8,55 g, rendimiento del 84,5 %) en forma de una espuma de color amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺. 1H RMN (CDCl₃) muestra un diastereómero individual). Las fracciones con otro diastereómero se concentraron por evaporación rotatoria para dar 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,356 g, rendimiento del 3,52 %) en forma de una espuma de color pardo. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

Etapa 11: Se añadió LiOH-H₂O (0,499 g, 11,9 mmol) a una solución a 0 °C de 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 4,76 mmol) en 2:1 de THF:H₂O (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La THF se retiró por evaporación rotatoria, se añadió NaHCO₃ saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron (1 x) con NaHCO₃ saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,59 g, rendimiento del 100,0 %) en forma de una espuma de color amarillo. Análisis por HPLC después del tratamiento solo producto >98 % de área puro. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. El 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se preparó usando un método análogo.

Etapa 12: Se añadió HCl 4 M/dioxano (11,2 ml, 44,9 mmol) a una solución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,600 g, 1,79 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche (20 horas). La mezcla se concentró a sequedad y se secó en una línea de alto vacío. El producto en bruto se suspendió en éter, se sonicó y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo sinterizado medio con presión de nitrógeno, se aclararon con éter, se secaron a presión de nitrógeno, y se secaron adicionalmente en una línea de alto vacío para dar diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,440 g, rendimiento del 79,8 %) en forma de un polvo de color amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 235. El diclorhidrato de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol se preparó usando un método análogo.

Etapa 13: Se disolvieron/suspendieron 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (36,7 g, 199 mmol) y paraformaldehído (6,27 g, 209 mmol) en DMSO (400 ml) y se trataron con NaOMe (537 mg, 9,94 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas hasta la finalización por análisis de TLC del producto en bruto. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo (700 ml; emulsión de color blanco) y se neutralizó con la adición de una solución 1 M de HCl. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x), y los productos orgánicos se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x), se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El residuo se cargó sobre un filtro sinterizado grande con gel de sílice y se eluyó con 9:1 de hexanos:acetato de etilo hasta que se recogieron el material de partida/olefina. Después, el lecho se eluyó con 1:1 de hexanos:acetato de etilo hasta que el producto puro deseado se eluyó completamente. Las fracciones puras concentradas produjeron 2-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (39,4 g, 92 %).

Etapa 14: Se disolvió 2-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropanoato de metilo (39,4 g, 184 mmol) en DCM (500 ml) y se trató con TEA (64,0 ml, 459 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se trató lentamente con MsCl (15,6 ml, 202 mmol), después se dejó en agitación durante 30 minutos hasta la finalización por el análisis de TLC. La solución se repartió con una solución 1 N de HCl, y la capa acuosa se extrajo una vez con DCM. La capa orgánica combinada se lavó una vez más con una solución 1 N de HCl, se separó, se lavó con una solución diluida de NaHCO₃ y se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. El residuo se cargó sobre un filtro sinterizado grande con un lecho de gel de sílice y se eluyó con 9:1 de hexanos:acetato de etilo proporcionando el producto puro deseado por análisis de TLC. Las fracciones puras concentradas produjeron el 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo en forma de un aceite incoloro (30,8 g, 85 %). Éste 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (500 mg, 2,54 mmol) se añadió como una solución en THF (1,35 ml) a una solución en agitación de i-PrNH₂ (217 ul, 2,54 mmol) en THF (5,0 ml) a 0 °C. La reacción

se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche hasta la finalización por el análisis de LCMS. A la amina en agitación se le añadió Boc₂O (584 µl, 2,54 mmol) a través de una pipeta. La reacción se dejó en agitación durante una noche hasta la finalización por análisis de LCMS y TLC de la mezcla. La solución se concentró al vacío para proporcionar 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo

5 en forma de un aceite incoloro (854 mg, 94 %). LC/MS (APCI+) m/z 256,1 [M-Boc]⁺.

Etapa 15: Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (133 g, 374 mmol) en THF (1,0 l) y se trató con KOTMS (56,0 g, 392 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante una noche hasta la finalización por análisis de LCMS del producto en bruto. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar una espuma húmeda, que se dejó secar al vacío durante una noche para proporcionar 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato potásico en forma de un sólido de color blanco (148,7 g, 105 %). LC/MS (APCI+) m/z 242,1 [M-Boc-K]⁺.

10 Etapa 16: Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato potásico (77,2 g, 203 mmol) en THF (515 ml) y se trató con cloruro de pivaloilo (26,3 ml, 213 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 3 horas para formar el anhídrido mixto. Se disolvió (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (46,1 g, 260 mmol) en THF (600 ml) y se enfrió a -78 °C en un matraz separado. La solución se trató con n-BuLi (102 ml de una solución 2,50 M en hexanos, 254 mmol) y se dejó agitar durante una hora. La solución de anhídrido preparada se añadió a la Li-oxazolidinona en agitación mediante una cánula, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, y después se repartió entre más agua y acetato de etilo. La capa acuosa se

15 extrajo varias veces, y los productos orgánicos se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua, después con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó/separó (diastereómeros) por cromatografía (gel de sílice eluida con 4:1 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar los diastereómeros completamente separados en forma de aceites viscosos: (R)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (12,16 g, 24 % basado en 1/2 de racemato de ácido) y (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (39,14 g, 77 % basado en 1/2 de racemato de ácido). LC/MS (APCI+) m/z 401,2 [M-Boc]⁺.

20 Etapa 17: Se añadió LiOH-H₂O (168 mg, 4,00 mmol) a una solución en agitación de THF (30 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente hasta que se disolvió. La mezcla se trató con peróxido de hidrógeno (658 µl de una solución al 35 % en peso en agua, 8,00 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, y el (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (1,00 g, 2,00 mmol) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición en forma de una solución en THF (15 ml) durante 10 minutos. La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente hasta la finalización por análisis de LCMS del producto en bruto. La reacción se enfrió a 0 °C, y después se trató con una solución 1 M de Na₂SO₃ (9,00 ml) mediante un embudo de adición durante un periodo de diez minutos. Después de la finalización de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró para retirar el THF, y después se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (descartada). La capa acuosa se repartió con acetato de etilo, después se trató gota a gota mientras se agitaba con HCl 1 M hasta que se consiguió un pH de 2-3. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los productos orgánicos se combinaron. El

30 producto orgánico se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto de aceite incoloro se secó a alto vacío durante una hora para proporcionar ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico en forma de un aceite viscoso/espuma (685 mg, 100 %). LC/MS (APCI+) m/z 242,1 [M-Boc]⁺.

35 Etapa 18: Una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (2,92 g, 9,51 mmol) y ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (3,25 g, 9,51 mmol) en DCM (40 ml) y DIEA (5,0 ml, 28,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió HBTU (3,61 g, 9,51 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, y se eluyó por EtOAc-DCM/MeOH (20:1) para dar (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (3,68 g, 69 %). LC/MS (APCI+) m/z 558,2 [M+H]⁺.

45 Etapa 19: El (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil) carbamato de terc-butilo (2,50 g, 4,48 mmol) se disolvió en dioxano (22,4 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (22,4 ml, 89,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó en agitación durante una noche hasta su finalización por análisis LCMS del producto en bruto. La solución se concentró al vacío para proporcionar un gel que se disolvió en una cantidad mínima de metanol (10 ml). La solución se transfirió a través de una pipeta a éter agitado (300 ml) para proporcionar un precipitado de color blanco del producto deseado. La adición fue aproximadamente la mitad cuando el precipitado blanco se fundió en un gel de color amarillo. El material se concentró al vacío para proporcionar un gel de color amarillo que se dejó en reposo a presión reducida durante una noche para producir diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona en forma de un polvo amarillo claro (2,14 g, 90 %).

50 Etapa 19: El (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil) carbamato de terc-butilo (2,50 g, 4,48 mmol) se disolvió en dioxano (22,4 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (22,4 ml, 89,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó en agitación durante una noche hasta su finalización por análisis LCMS del producto en bruto. La solución se concentró al vacío para proporcionar un gel que se disolvió en una cantidad mínima de metanol (10 ml). La solución se transfirió a través de una pipeta a éter agitado (300 ml) para proporcionar un precipitado de color blanco del producto deseado. La adición fue aproximadamente la mitad cuando el precipitado blanco se fundió en un gel de color amarillo. El material se concentró al vacío para proporcionar un gel de color amarillo que se dejó en reposo a presión reducida durante una noche para producir diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona en forma de un polvo amarillo claro (2,14 g, 90 %).

65 ¹H RMN (D₂O, 400 MHz δ 8,39 (s, 1H), 7,37-7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23-7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,89-3,19 (m, 11H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,20-1,18 (m,

6H), 0,98-0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 458.

Ejemplo 2 Ensayos de proliferación de células *in vitro*

5 La potencia *in vitro* de las combinaciones del compuesto del Ejemplo 1 con ciertos agentes quimioterapéuticos específicos se midió usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo[®], disponible en el mercado en Promega Corp., Madison, WI. Este método de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de *Coleoptera* luciferasa (documentos US 5583024; US 5674713; US 5700670) y determina el número de células viables en el cultivo basado en la cuantificación de la ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas
10 (Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160: 81-88; documento US 6602677). El ensayo CellTiter-Glo[®] se realizó en un formato de 96 o 384 pocillos, que lo hace válido para el cribado automatizado de alto rendimiento (HTS) (Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6: 398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo implica la adición del reactivo individual (reactivo CellTiter-Glo[®]) directamente a las células cultivadas en medio complementado con suero. El lavado de células, la eliminación del medio y las múltiples etapas de pipeteado no son necesarias. El sistema detecta una cantidad tan pequeña como 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos después de
15 añadir el reactivo y mezclar.

El formato homogéneo "añadir-mezclar-medir" da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al
20 número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo[®] genera una señal luminiscente de "tipo resplandor", producida por la reacción con la luciferasa, que tiene una semivida generalmente mayor de cinco horas, dependiendo del tipo de células y del medio utilizado. Las células viables se reflejan en unidades relativas de luminiscencia (RLU). El sustrato, luciferina de escarabajo, se descarboxila oxidativamente por luciferasa de luciérnaga recombinante con la conversión concomitante de ATP en AMP y la generación de fotones. La prolongada
25 semivida elimina la necesidad de usar inyectores de reactivo y proporciona flexibilidad para el procesamiento de modo continuo o en lotes de múltiples placas. Este ensayo de proliferación de células se puede utilizar con varios formatos de múltiples pocillos, por ejemplo, formato de 96 o 384 pocillos. Los datos pueden registrarse por un dispositivo de luminómetro o imágenes por cámara CCD. El resultado de la luminiscencia se presenta como unidades luminosas relativas (RLU), medidas a lo largo del tiempo.
30

Los efectos anti-proliferativos de las combinaciones del compuesto del Ejemplo 1 y ciertos agentes quimioterapéuticos se midieron usando el ensayo CellTiter-Glo[®]. Los valores de CE₅₀ se establecieron para los compuestos y combinaciones ensayadas. El intervalo de actividades de potencia celular *in vitro* era de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10 µM. Los datos de la figura 12 demuestran que las combinaciones
35 representativas proporcionan actividad aditiva o sinérgica contra varios tipos de cáncer.

Ejemplo 3 Eficacia del xenoinjerto tumoral *in vivo*

La eficacia de las combinaciones representativas de la invención se puede medir *in vivo* implantando aloinjertos o
40 xenoinjertos de células cancerosas en roedores y tratando con las combinaciones a los animales portadores de tumor. Son de esperar resultados variables dependiendo de la línea celular, la presencia o ausencia de ciertas mutaciones en las células tumorales, la secuencia de administración del compuesto del Ejemplo 1 y el agente quimioterapéutico, el régimen de dosificación, y otros factores. Los ratones objeto se trataron con fármaco(s) o control (vehículo) y se supervisaron durante varias semanas o más para medir el tiempo hasta la duplicación del
45 tumor, la destrucción celular logarítmica y la inhibición tumoral.

Los resultados para las combinaciones representativas de la invención que se ensayaron en este modelo se presentan en las figuras.

50 Los datos en las figuras demuestran que las combinaciones representativas proporcionan mejores resultados en comparación con la administración de los agentes respectivos individualmente. Por ejemplo, en el modelo de tumor primario de próstata humano LuCap35V, la combinación del Ejemplo 1 y docetaxel dio como resultado regresiones tumorales, mientras que el agente individual de cualquier compuesto únicamente dio únicamente como resultado estasis tumoral (figura 1). Además, la combinación del Ejemplo 1 y cisplatino dio como resultado una mayor
55 inhibición del crecimiento tumoral que cualquier agente individual en solitario en el modelo de tumor de ovario humano SKOV3 (figura 8).

Se ha determinado que ciertas combinaciones de la invención proporcionan mejores efectos contra ciertos fenotipos de cáncer. Por ejemplo, ciertas combinaciones de la invención proporcionan efectos mejorados contra los cánceres asociados a la mutación de PTEN, la mutación de AKT (por ejemplo, sobreexpresión o amplificación), mutación de PI3K, o amplificación o mutación de Her2/ErbB2. Por consiguiente, ciertas combinaciones descritas en el presente documento pueden ser particularmente útiles contra estos tipos de cánceres. Por ejemplo, en cáncer gástrico, la pérdida de PTEN predice una mejor eficacia con ciertas combinaciones de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula la con 5-FU/cisplatino), y en el cáncer de próstata, se observó un efecto más fuerte para una
65 combinación de un compuesto de fórmula la y docetaxel en líneas de PTEN-nulo.

El estado PTEN puede medirse mediante cualquier medio adecuado que se conozca en la técnica. En un ejemplo, se usa IHC. Como alternativa, puede usarse análisis por Western blot. Los anticuerpos contra PTEN están disponibles en el mercado (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, Cascade Biosciences, Winchester, MA). Los procedimientos a modo de ejemplo para IHC y el análisis por Western blot para el estado PTEN se describen en

5 Neshat, M. S. et al. Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR, Proc. Natl Acad. Sci. USA 98, 10314-10319 (2001) y Perren, A., et. al. Immunohistochemical Evidence of Loss of PTEN Expression in Primary Ductal Adenocarcinomas of the Breast, American Journal of Pathology, Vol. 155, n.º 4, octubre de 1999. Además, los cánceres asociados a la mutación de AKT, la mutación de PI3K, y a la amplificación o mutación de Her2/ErbB2 pueden identificarse usando técnicas que se conocen en la técnica. En un ejemplo, el estado PTEN de

10 un paciente o muestra tisular se determina usando IHC, y se asigna una histo-puntuación o HScore a la muestra o paciente. Un modo ejemplar de cálculo de HScore usa la fórmula: $HScore = (\% \text{ de } 1+\text{células} \times 1) + (\% \text{ de } 2+\text{células} \times 2) + (\% \text{ de } 3+\text{células} \times 3)$ (Véase Shoman, N, et. al, Mod Path (2005) 18, 250-259). Puede usarse una HScore de PTEN media del tejido no canceroso del mismo paciente o una recopilación de pacientes para determinar si las HScores del paciente o la muestra son bajas o nulas. En un ejemplo, las HScores de menos de aproximadamente

15 200 se consideran bajas y corresponden a PTEN bajo, y las HScores de aproximadamente 0 se consideran nulas.

Un aspecto incluye un método de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) en un paciente que padece un cáncer que comprende una mutación PTEN, mutación AKT (por ejemplo, sobreexpresión o amplificación), mutación PI3K o amplificación o mutación Her2/ErbB2, que comprende administrar GDC-0068 o una sal farmacéuticamente

20 aceptable del mismo, y uno de Folfox, un agente de platino, irinotecán, docetaxel, doxorubicina, gemcitabina, SN-38, capecitabina, temozolomida, paclitaxel, bevacizumab, pertuzumab, tamoxifeno, rapamicina y lapatinib, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos al paciente. En ciertas realizaciones, la combinación es sinérgica. En ciertas realizaciones, la TGI de la combinación es mayor que la TGI de GDC-0068 o el agente quimioterapéutico solo. En ciertas realizaciones, la TGI de la combinación es aproximadamente el 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55,

25 60, 65, 70 o 75 por ciento mayor que la TGI de GDC-0068 o el agente quimioterapéutico solo.

Se conocen en la técnica métodos de medición de la TGI. En un método de ejemplo, se determinan y se comparan los volúmenes tumorales medios del paciente antes y después del tratamiento. Los volúmenes tumorales se pueden medir en dos dimensiones (longitud y ancho) usando cualquier método en la técnica, por ejemplo, calibradores

30 UltraCal IV (Fred V. Fowler Company) o por PET (tomografía por emisión de positrones), o por algún otro método. Se puede utilizar la fórmula volumen tumoral (mm^3) = (longitud x anchura²) x 0,5. La medición de volúmenes tumorales a lo largo de múltiples períodos de tiempo puede realizarse usando un procedimiento de efectos mixtos lineales (LME) de modelado mixto (Pinheiro et al., 2009). Este procedimiento puede abordar tanto mediciones repetidas (como múltiples pacientes). Pueden usarse splines de regresión cúbica para ajustar un perfil no lineal a los

35 transcurros de tiempo del volumen tumoral en cada nivel de dosis. Estos perfiles no lineales pueden relacionarse entonces con una dosis dentro del modelo mixto. La inhibición del crecimiento tumoral como porcentaje del vehículo se puede calcular como un porcentaje de área bajo la curva ajustada (AUC) por día en relación con el vehículo, usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de TGI} = 100 \left[1 - \left(\frac{AUC_{\text{tratamiento}} / \text{día}}{AUC_{\text{vehículo}} / \text{día}} \right) \right]$$

Utilizando esta fórmula, un valor de TGI del 100 % indica estasis tumoral, más de aproximadamente el 1 %, pero menos de aproximadamente el 100 % indica la inhibición del crecimiento tumoral, y más de aproximadamente el

45 100 % indica una regresión tumoral.

En ciertas realizaciones, el cáncer comprende uno o más de las mutaciones AKT, PI3k, PTEN y HER2 o señalización aberrante de AKT, PI3k, PTEN o HER2. En un ejemplo, el cáncer es un cáncer gástrico que comprende una alta actividad de pAKT y un estado bajo o nulo de PTEN.

En un aspecto específico, la invención proporciona un método para tratar un paciente que tiene un cáncer que está asociado a una mutación o pérdida de expresión de PTEN, mutación o amplificación de AKT, mutación o amplificación de PI3K, o amplificación de Her2/ErbB2, que comprende administrar una combinación de la invención al paciente. En otro aspecto, la invención proporciona un método para identificar un paciente que tiene un cáncer que se puede tratar con una combinación de la invención que comprende determinar si el cáncer del paciente está

50 asociado a la mutación o pérdida de expresión de PTEN, mutación o amplificación de AKT, mutación o amplificación de PI3K, o amplificación de Her2/ErbB2, en la que la asociación del cáncer del paciente a una mutación o pérdida de expresión de PTEN, mutación o amplificación de AKT, mutación o amplificación de PI3K o amplificación de Her2/ErbB2, es indicativa de un cáncer que puede tratarse con una combinación de la invención. En un aspecto

55 adicional, la invención proporciona un método que comprende además tratar al paciente identificado de este modo con una combinación de la invención.

60

En otro ejemplo, el cáncer a tratar está asociado al estado positivo, bajo o nulo de PTEN junto con el estado positivo

o negativo de HER2. Los ejemplos incluyen cáncer gástrico que es (i) negativo a PTEN (HScore menor de aproximadamente 10, o 0) y negativo a Her2, (ii) PTEN bajo (HScore menor de aproximadamente 200) y negativo a Her2, (iii) negativo a PTEN y positivo a Her2, o (iv) positivo a PTEN y negativo a Her2. En este ejemplo, el cáncer se puede tratar con una combinación del compuesto de fórmula I, es decir, GDC-0068 o una sal del mismo, y FOLFOX.

Ejemplo 4 Dosificación en humanos de GDC-0068

Se administró oralmente a los pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos una sal clorhidrato de GDC-0068 y se evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la respuesta utilizando, por ejemplo, exploraciones de PET y la incidencia y naturaleza de las toxicidades limitantes de la dosis (DLT). Los pacientes recibieron dosis de 25 (n = 3), 50 (n = 3), 100 (n = 3), 200 (n = 3), 400 (n = 3), 600 (n = 8) y 800 (n = 7) mg de GDC-0068. No se observaron DLT en dosis de 25, 50, 100, 200, 400 o 600 mg. Se observó fatiga de grado 3 a la dosis de 800 mg en un paciente. Los 3 pacientes a la dosis de 400 mg tenían una inhibición superior a aproximadamente el 60 % en los niveles de PRAS40 (lectura aguas abajo de la señalización AKT) según se midió por el ensayo IHC o RPPA.

A los pacientes que padecían cáncer de próstata resistente a la castración (n = 10) o cáncer de mama metastásico positivo en diagnóstico (con uno o más de estado PTEN bajo o nulo, mutación de PI3K o mutación de AKT o expresión o actividad aumentada, n = 10) se les administró GDC-0068 por vía oral, una vez al día durante los primeros siete días de un ciclo de 21 días a dosis de 600 mg. La figura 21 muestra las respuestas de exploración PET para los pacientes con cáncer de mama. La figura 22 muestra PET y la respuesta del marcador tumoral en el Paciente 1 de la figura 21, que padecía cáncer de mama mutante de HER2, PI3K (H1047R). El paciente 6 de la figura 24, que padecía cáncer de mama E17K (PI3K de tipo silvestre y HScore de 240) mutante de AKT, tenía una respuesta completa después del ciclo n.º 1 en la exploración de PET, con todas las lesiones diana y no diana negativas para PET, y no se observaron nuevas lesiones. Estas respuestas demuestran que los compuestos de fórmula I, por ejemplo, GDC-0068, tratan enfermedades hiperproliferativas del paciente.

Ensayos de biomarcador de PD sustituto

Se utilizó fosfo-GSK-3 β en plasma rico en plaquetas (PRP) como biomarcador de PD sustituto para medir la inhibición de la ruta de Akt en pacientes después del tratamiento con GDC-0068 en diferentes momentos. Se recogió sangre periférica en un Vacutainer que contenía un 38 % de citrato como anticoagulante. Se centrifugó la sangre a 200 g durante 15 min a temperatura ambiente. La capa de PRP se recogió cuidadosamente del tubo y después se lisó en un tampón que contenía detergentes, proteasa e inhibidores de fosfatasa. Los niveles de GSK-3 β fosforilado y total en lisados de PRP se midieron usando un ensayo de MSD multiplexado de fosfo-GSK3 β /GSK3 β total. Los niveles de pGSK-3 β se normalizaron con respecto a niveles de GSK-3 β total y la inhibición posterior a la dosis de pGSK-3 β se expresó como una relación de los niveles previos a la dosis para cada paciente. Se demostró una respuesta farmacológica dependiente de la dosis y del tiempo, con una disminución del nivel de ≥ 75 % a dosis ≥ 200 mg.

Matrices de proteína de fase inversa (ensayo RPPA)

Las biopsias de tumor por punción con aguja gruesa de pacientes tratados con GDC0068 se congelaron frescas en OCT y se seccionaron en rodajas de 8 μ m. El tejido se lisó en tampón de lisis RPPA que contenía TPER, NaCl 300 mM e inhibidores de fosfatasa. Las firmas de fosfoproteínas de los lisados se analizaron utilizando matrices de proteína de fase inversa: las muestras se imprimieron en portaobjetos de nitrocelulosa y se tiñeron con Sypro para determinar las concentraciones de proteína total. Cada portaobjetos se tiñó con un anticuerpo diferente a 40 °C durante una noche. Los datos se normalizaron entonces a los niveles totales de proteína y los efectos espaciales se eliminaron mediante la normalización de cuadrante mediano. En los 3 pacientes tratados con 400 mg diarios se produjeron disminuciones del 60 %-70 % en pPRAS40 y una disminución de ~50 % en Ciclina D1 (en comparación con el valor inicial). Para los métodos y la visión general de RPPA véase: Reverse phase protein microarrays advance to use in clinical trials, Molecular Oncology. 2010 Dec; 4(6): 461-81, Mueller C et al.

Ejemplo 5 Dosificación en humanos de GDC-0068 junto con Docetaxel

Se realizó un período de tratamiento de 21 días durante múltiples ciclos. A los pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos se les administró una sal clorhidrato de GDC-0068 por vía oral, una vez al día, los Días 2 a 15 de todos los ciclos, y se les administró infusión IV de docetaxel, 75 mg/m² a través de una vena durante 1 h el Día 1. Los pacientes se separaron en cohortes. La Cohorte 1 recibió 100 mg de dosis de GDC-0068. La Cohorte 2 recibió 200 mg, la Cohorte 3 recibió 400 mg y la Cohorte 4 recibió 600 mg de GDC-0068, respectivamente. La patología se evaluó usando Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos, Versión 1.1 (RECIST v. 1.1). La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron utilizando la incidencia y la naturaleza de las toxicidades limitantes de la dosis (DLT) y la incidencia, naturaleza y gravedad de los eventos adversos y anomalías de laboratorio (clasificado según el NCI CTCAE v4.03). No se observaron DLT en las Cohortes 1, 2 o 3.

La figura 23 muestra los resultados de un paciente con respuesta parcial en el paciente con cáncer de mama de

mutación Akt1 E17K. El paciente recibió tres ciclos de quimioterapia previa pero los tres fracasaron. El paciente recibió GDC-0068 el día 2 del primer ciclo durante aproximadamente 15 días, una vez al día por vía oral, después de un tratamiento con docetaxel el día 1. No se administró ninguna terapia durante los siguientes 28 días. Antes del tratamiento combinado (en la selección), el tumor del paciente era de 30,2 por 17,9 mm, y después del primer ciclo del tratamiento combinado, el tumor del paciente se redujo a 18,2 por 16,0 mm (un descenso o PR del 39 %). Estas respuestas demuestran que los compuestos de fórmula I, por ejemplo, GDC-0068, junto con agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, docetaxel, tratan enfermedades hiperproliferativas del paciente, y pueden tratar las enfermedades después de fracasar los tratamientos previos.

10 **Ejemplo 6 Dosificación en humanos de GDC-0068 junto con 5-FU, leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX)**

Se realizó un período de tratamiento de 14 días durante múltiples ciclos. A los pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos recibieron dosis escalonadas de una sal clorhidrato de GDC-0068 por vía oral, una vez al día, en los Días 1 a 7 de todos los ciclos, y mFOLFOX6 (Oxaliplatino 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² IV durante 2 h, y 5-fluorouracilo 400 mg/m² en inyección IV (bolo inicial) y 5-fluorouracilo 2400 mg/m² IV durante 46 h) se les administró como infusiones IV a través de una vena el Día 1 cada ciclo de 14 días. La Cohorte 1 recibió 100 mg de dosis de GDC-0068, la Cohorte 2 recibió 200 mg y la Cohorte 3 recibió 400 mg de GDC-0068, respectivamente. La patología se evaluará usando Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos, Versión 1.1 (RECIST v. 1.1). La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron utilizando la incidencia y la naturaleza de las toxicidades limitantes de la dosis (DLT) y la incidencia, naturaleza y gravedad de los eventos adversos y anomalías de laboratorio (clasificado según el NCI CTCAE v4.03). No se observaron DLT en las Cohortes 1 o 2.

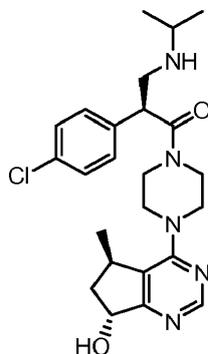
La figura 24 muestra los resultados de un paciente con respuesta parcial en el carcinoma escamoso mutante PIK3CA del cuello uterino. El paciente recibió la terapia de combinación anterior. Antes del tratamiento combinado (en la selección), el tumor del paciente era de 22 mm, y después de la semana 8 del tratamiento combinado anterior, el tumor del paciente se redujo a 13,1 mm (un descenso o PR del 40 %).

La figura 25 muestra los resultados de un tratamiento de GDC-0068 junto con FOLFOX con respuesta parcial donde el paciente padecía cáncer colorrectal de tipo silvestre KRAS, con pérdida de PTEN (Hscore 40), después de fracasar tratamientos previos.

Estas respuestas demuestran que el compuesto de fórmula I, es decir, GDC-0068, junto con agentes quimioterapéuticos, como se especifica en las reivindicaciones, tratan enfermedades hiperproliferativas del paciente, y pueden tratar las enfermedades después de fracasar los tratamientos previos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula la:



(Ia)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso con uno o más agentes seleccionados de entre 5-FU, capecitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el tratamiento terapéutico de un trastorno hiperproliferativo.

10

2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula la o la sal del mismo se administran simultáneamente con el uno o más agentes.

15

3. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula la o la sal del mismo se administran secuencialmente con el uno o más agentes.

4. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula la, o la sal del mismo, y el uno o más agentes se administran por separado.

20

5. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el trastorno hiperproliferativo es cáncer.

25

6. El compuesto para su uso según la reivindicación 5, en donde el cáncer está asociado a: una mutación de PTEN; o una mutación, una sobreexpresión o una amplificación de AKT; o una mutación de PI3K; o una mutación o una amplificación de Her2/ErbB2.

30

7. El compuesto para su uso según las reivindicaciones 5 o 6, en donde el cáncer se selecciona de entre los cánceres de mama, de pulmón, de ovario, de próstata, melanoma, gástrico, de colon, renal, de cabeza y cuello y glioma.

35

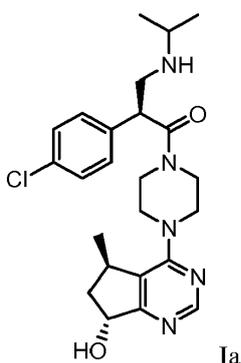
8. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde el compuesto de fórmula la, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso con 5-FU, opcionalmente en donde el cáncer es cáncer de mama.

40

9. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde el compuesto de fórmula la, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso con 5-FU, y la combinación es además para su uso con oxaliplatino y opcionalmente también adicionalmente para su uso con leucovorina; opcionalmente en donde el cáncer es gástrico, de ovario o de colon.

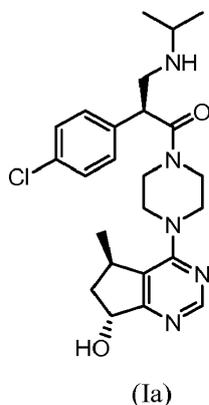
45

11. Un compuesto de fórmula la:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso con un agente seleccionado de entre 5-FU, capecitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso terapéutico para mejorar la calidad de vida de un paciente tratado para un trastorno hiperproliferativo.

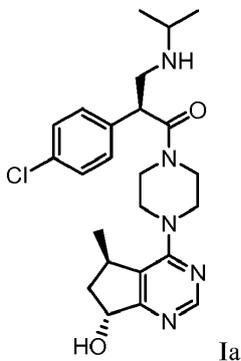
12. Una combinación de, a) un compuesto de fórmula Ia:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) uno o más agentes seleccionados de entre 5-FU, capecitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

15 13. Una combinación para su uso según la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de mesotelioma, cáncer de endometrio, de mama, de pulmón, de ovario, de próstata (incluyendo cáncer de próstata resistente a la castración "CRPC"), pancreático, melanoma, gástrico, de colon, glioma, de cabeza y cuello en un mamífero, o para su uso en el tratamiento o la prevención de cáncer resistente a la quimioterapia.

20 14. La combinación de a) un compuesto de fórmula Ia:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) uno o más agentes seleccionados de entre 5-FU, capecitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

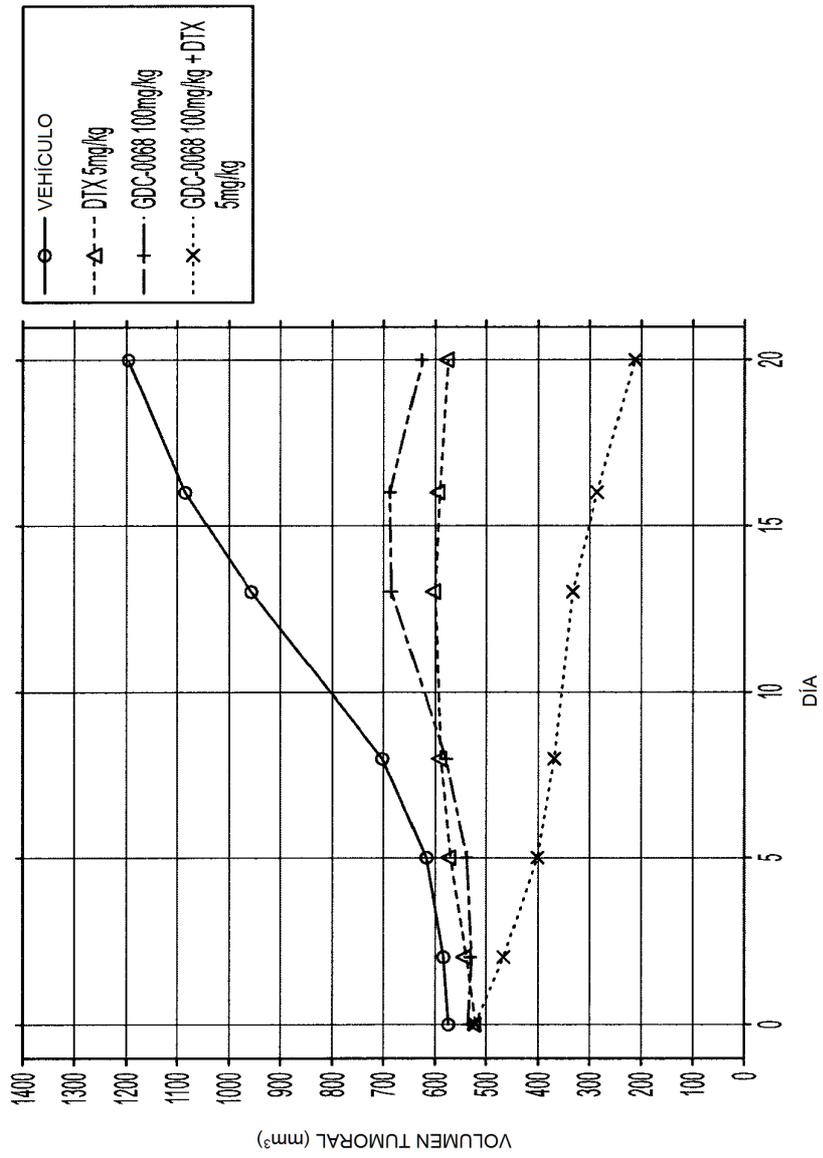


FIG. 1

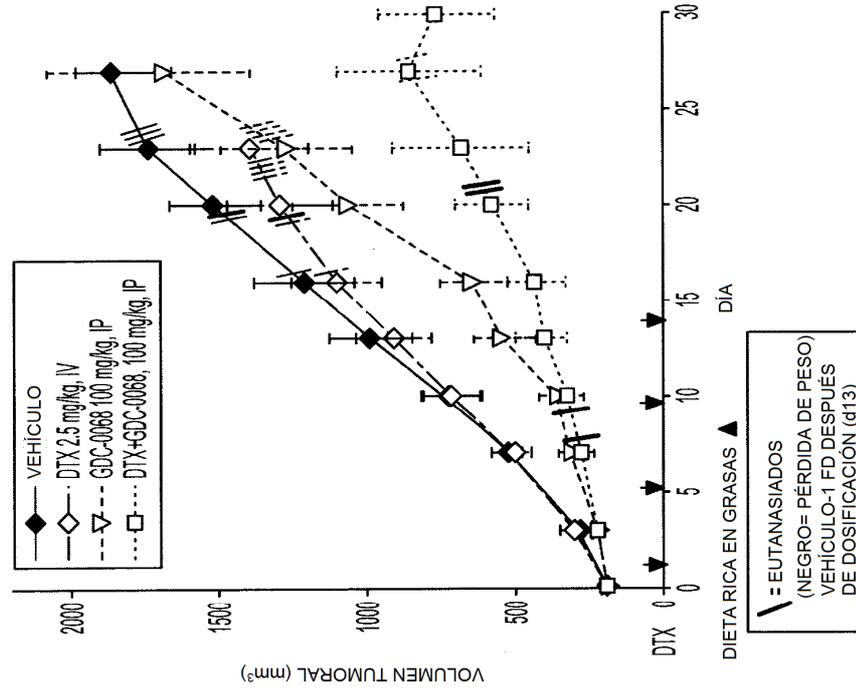


FIG. 2B

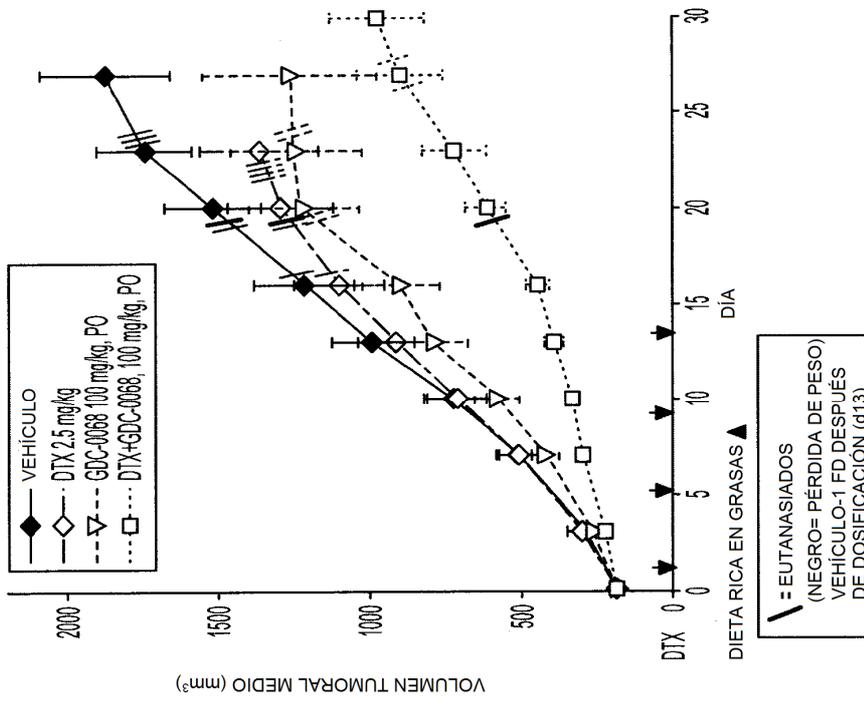


FIG. 2A

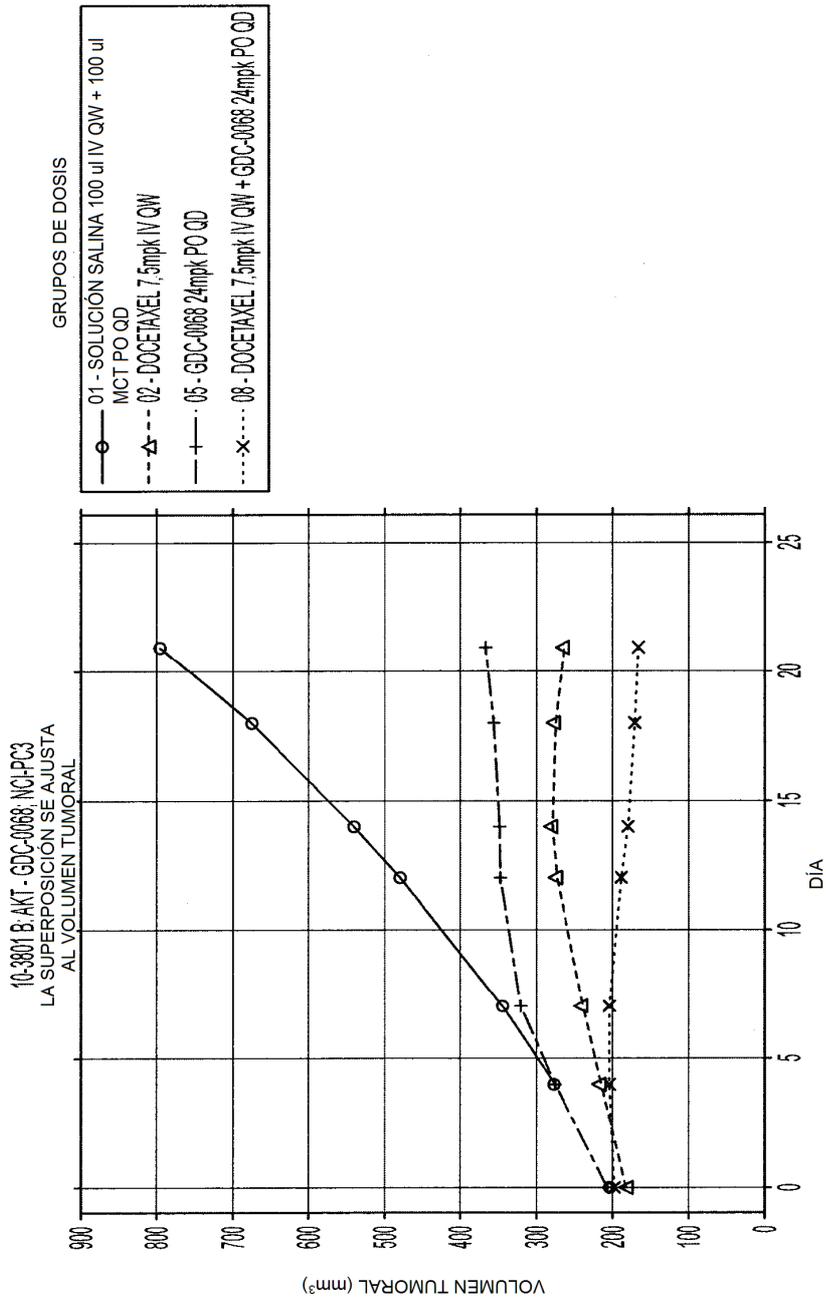
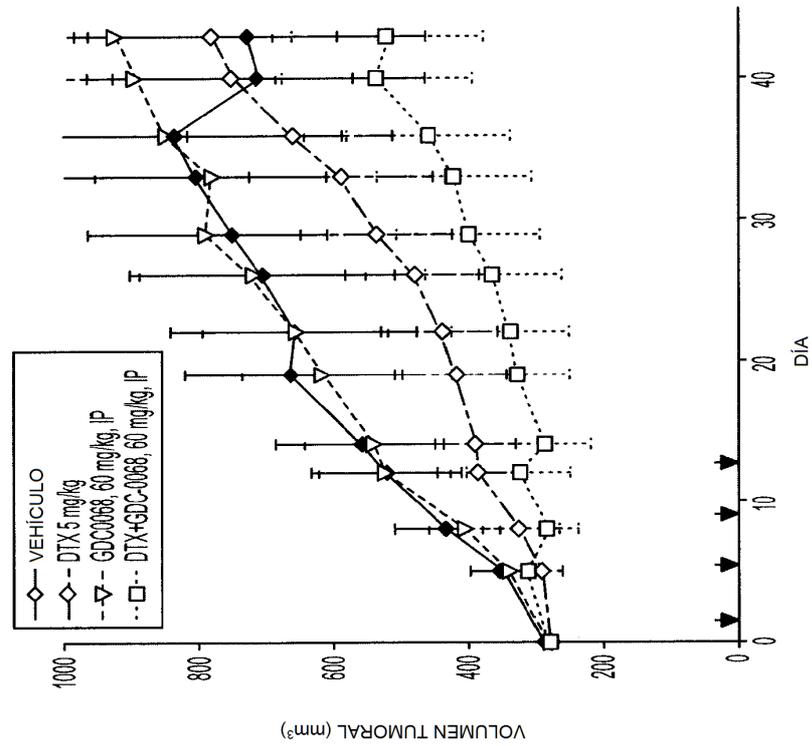
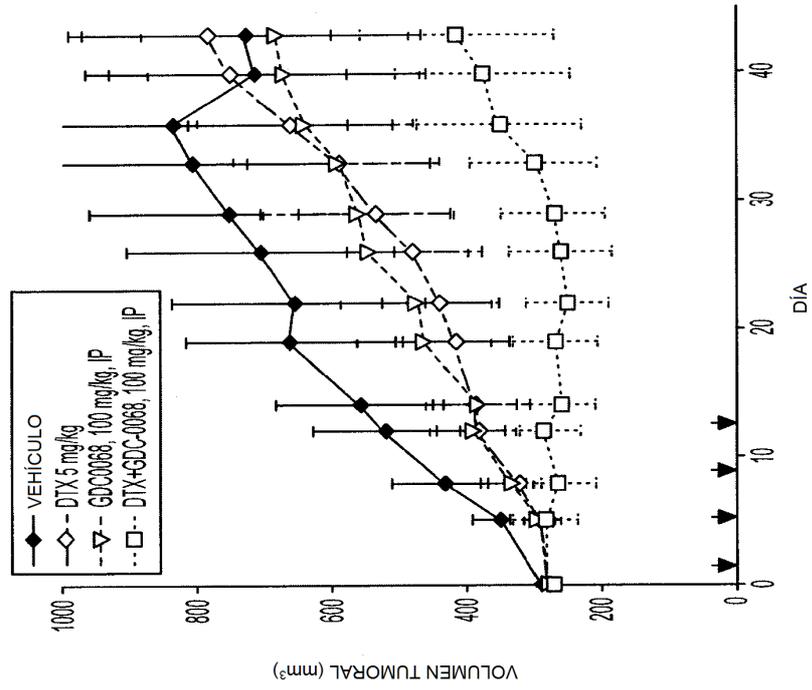


FIG. 3



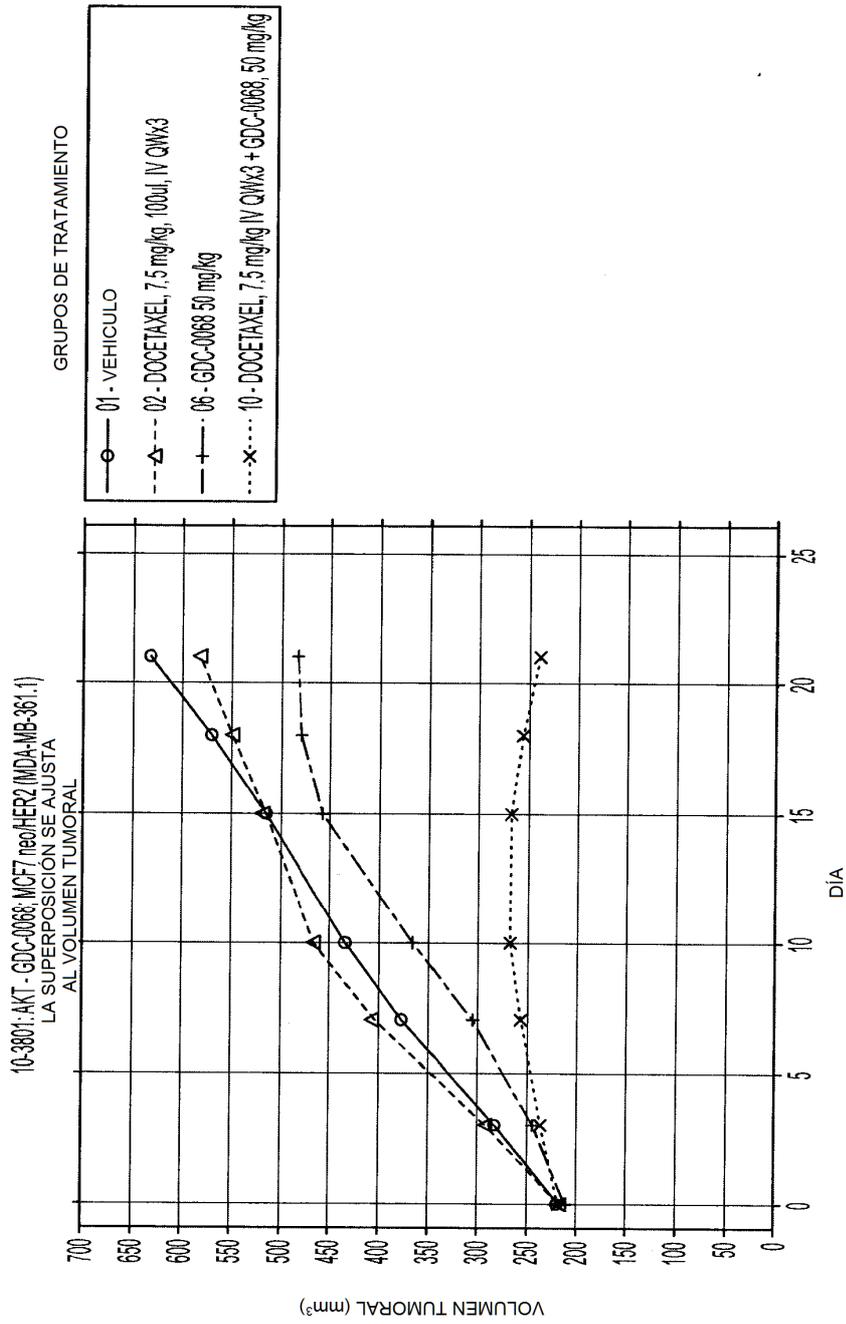


FIG. 5

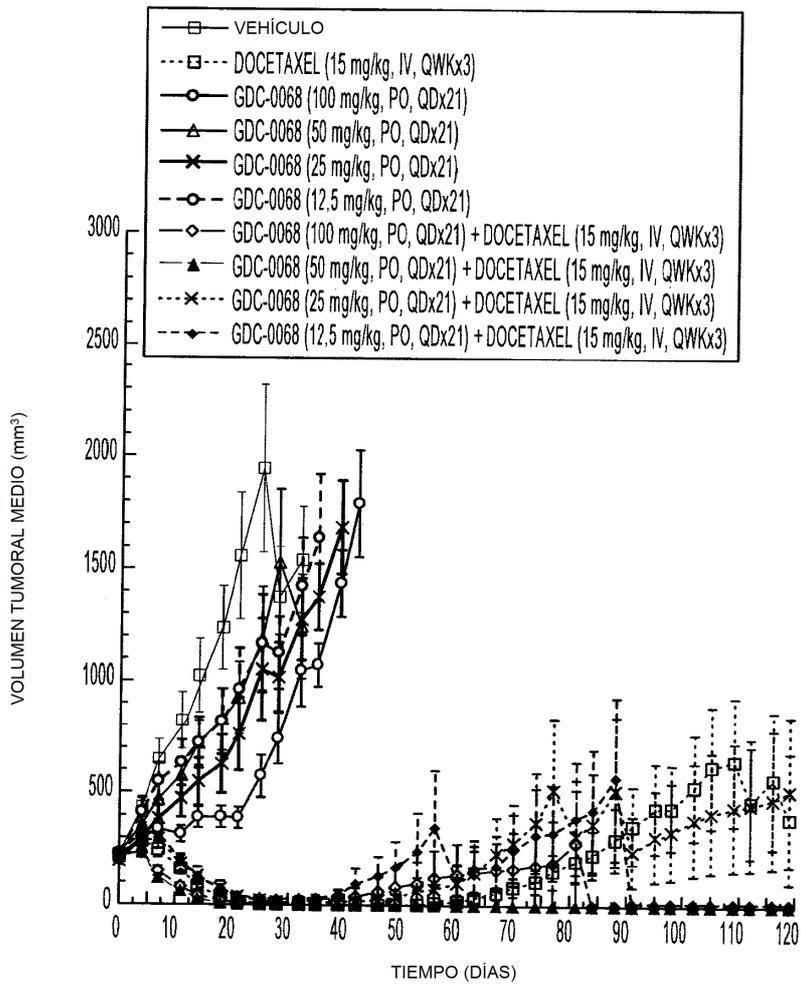


FIG. 6

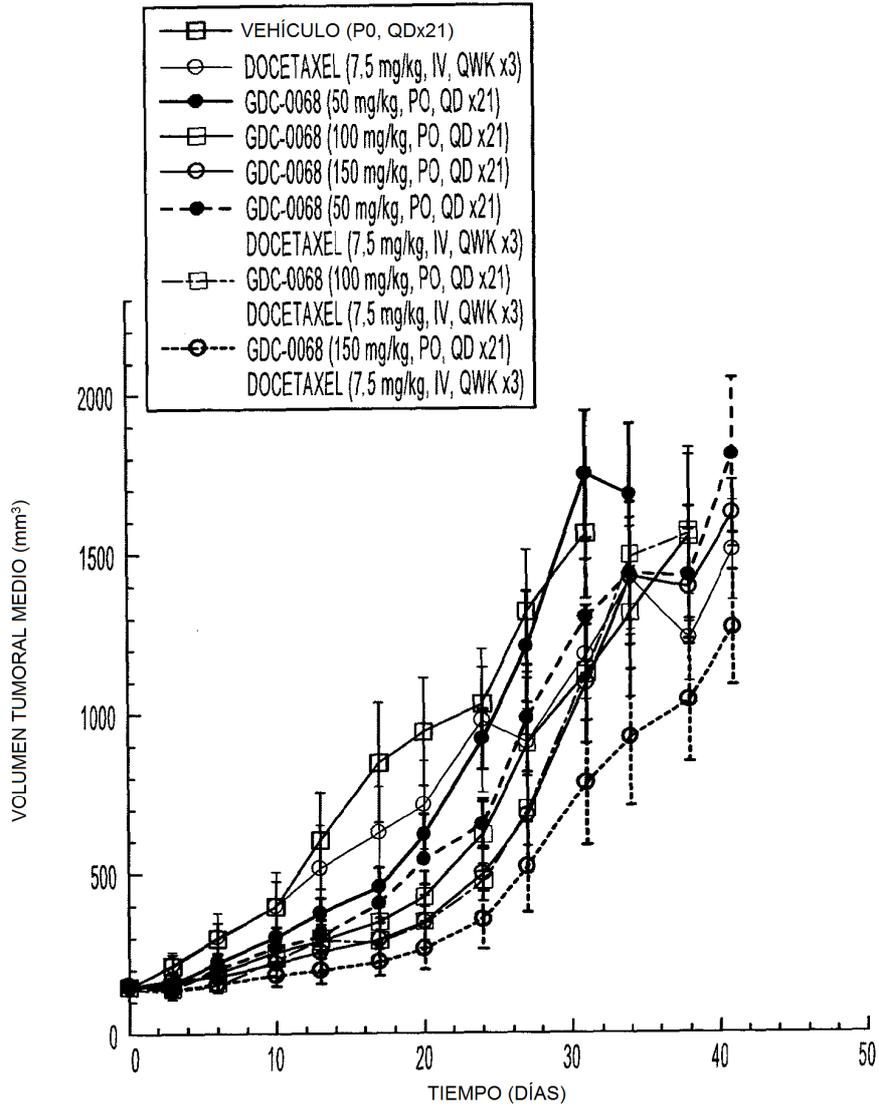


FIG. 7

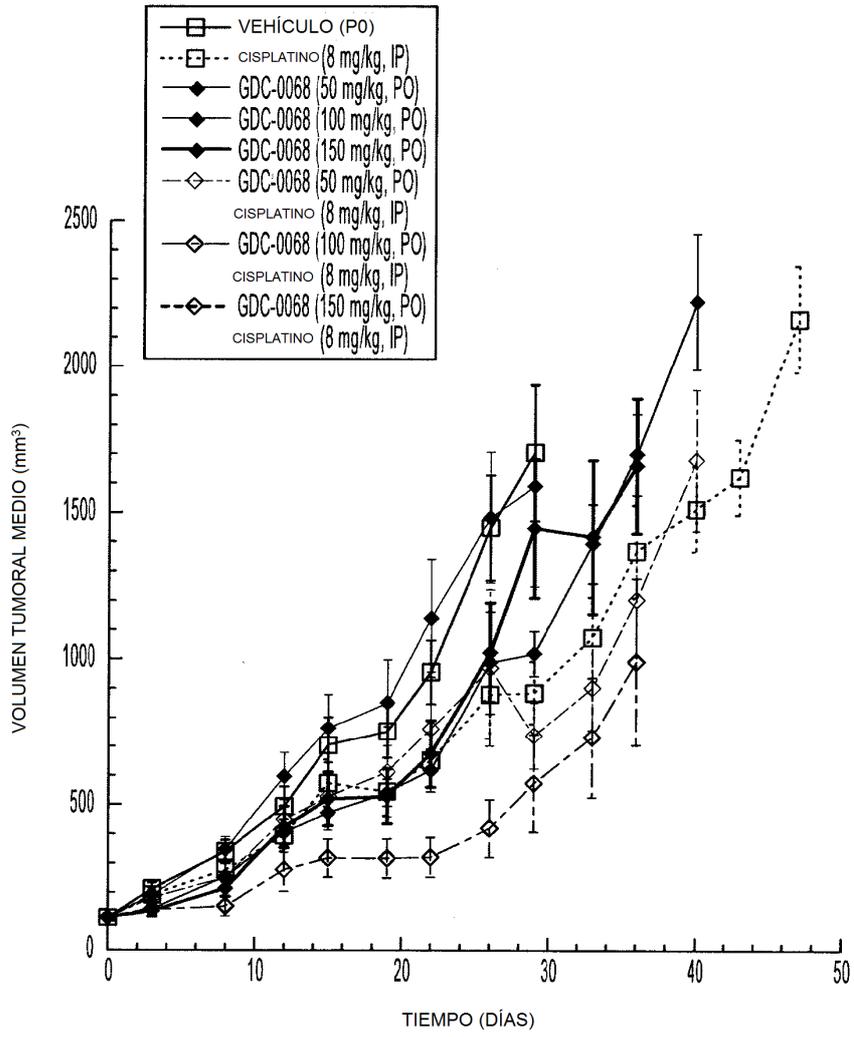


FIG. 8

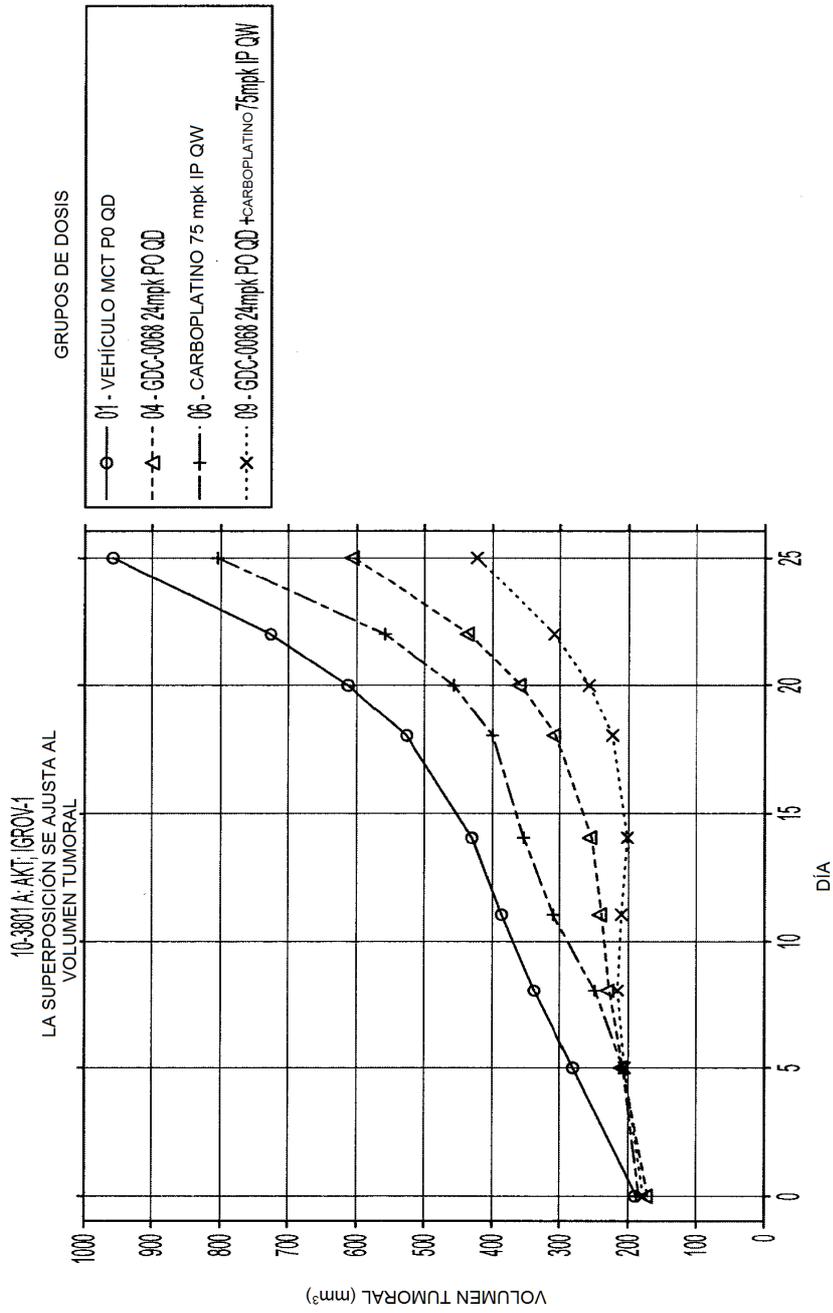


FIG. 9

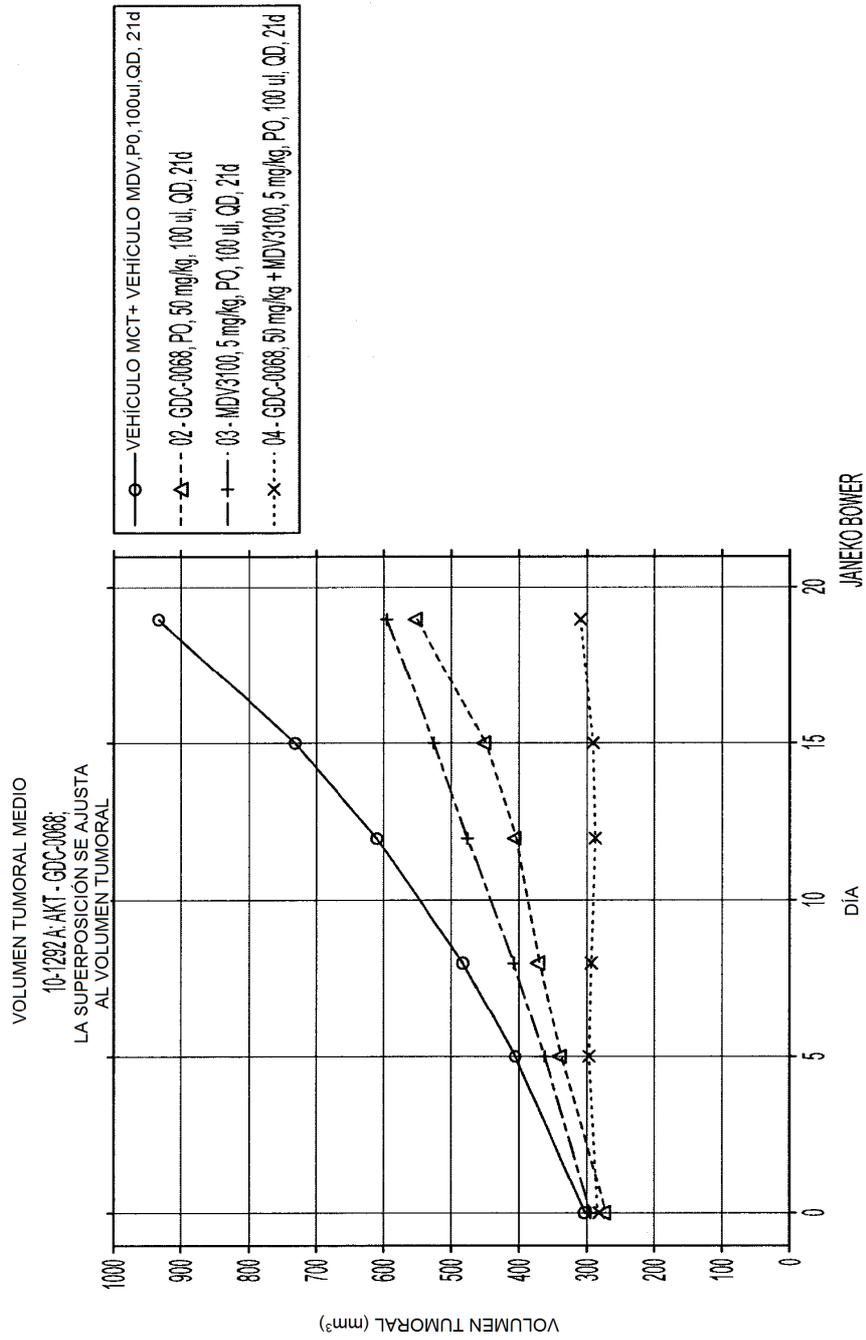


FIG. 10A

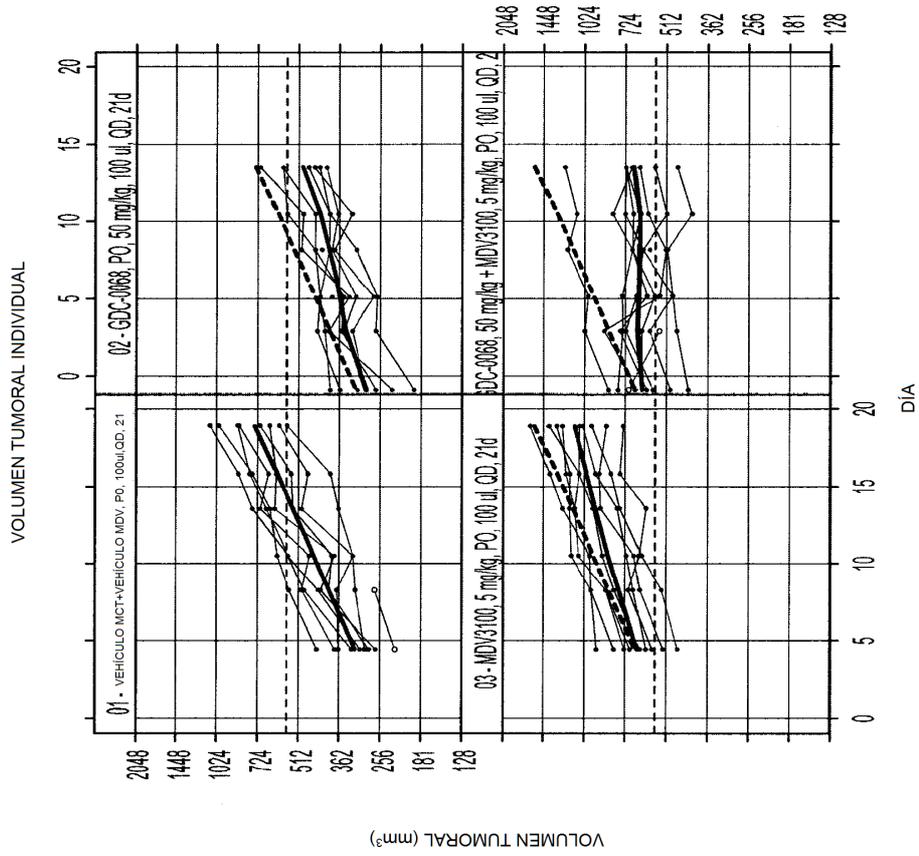


FIG. 10B

AGENTE DE ENSAYO	RUTA	PROGRAMACION	DOSIS (mg/kg)	DÍA 0 (n)	ULTIMO DÍA	ULTIMO DÍA (n)	DÍA 18 (VOLUMEN)	% de TGI (INFERIOR, SUPERIOR)	TTP2X	PR	CR
VEHICULO MCT+MDV 3100	PO/PO	QD+QD	0	9	21	8	935	0 (0, 0)	11	0	0
GDC-0068	PO	QD	50	9	21	9	553	54 (19, 82)	NA	0	0
MDV3100	PO	QD	5	9	21	9	596	43 (0, 72)	17,5	0	0
EJEMPLO 2+ MDV3100	PO/PO	QD+QD	50+5	9	21	8	309	95 (73, 115)	NA	0	0

FIG. 10C

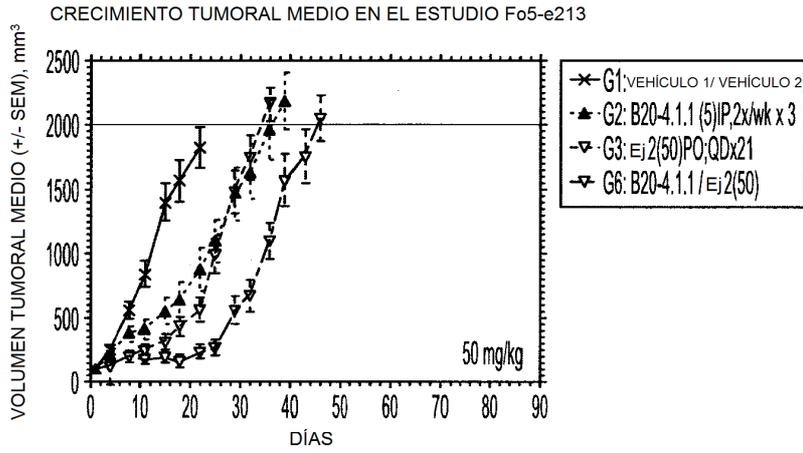


FIG. 11A

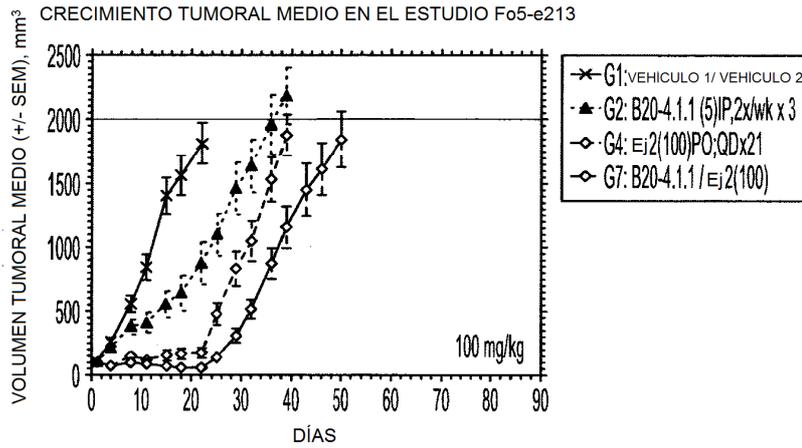


FIG. 11B

REPRESENTACIÓN KAPLAN-MEIER PARA EL ESTUDIO Fo5-e213

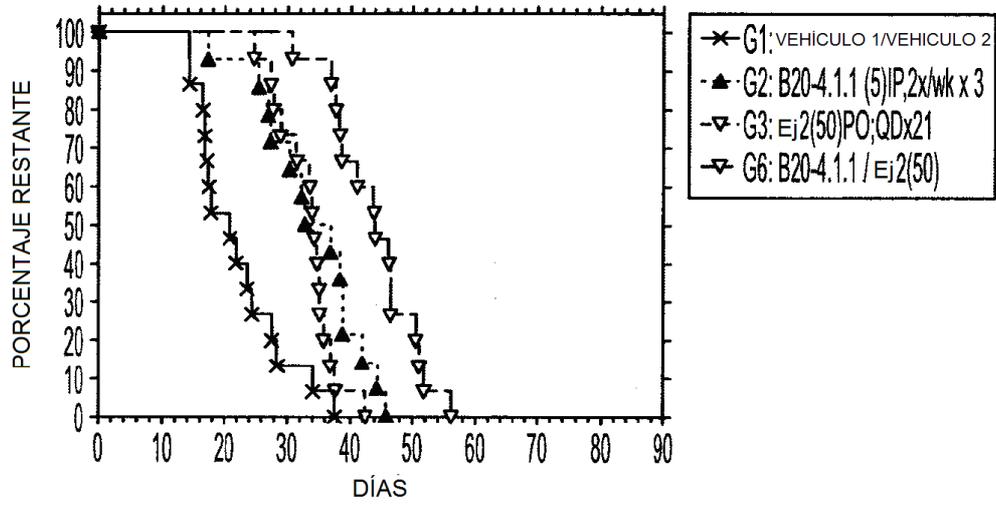


FIG. 11C

REPRESENTACIÓN KAPLAN-MEIER PARA EL ESTUDIO Fo5-e213

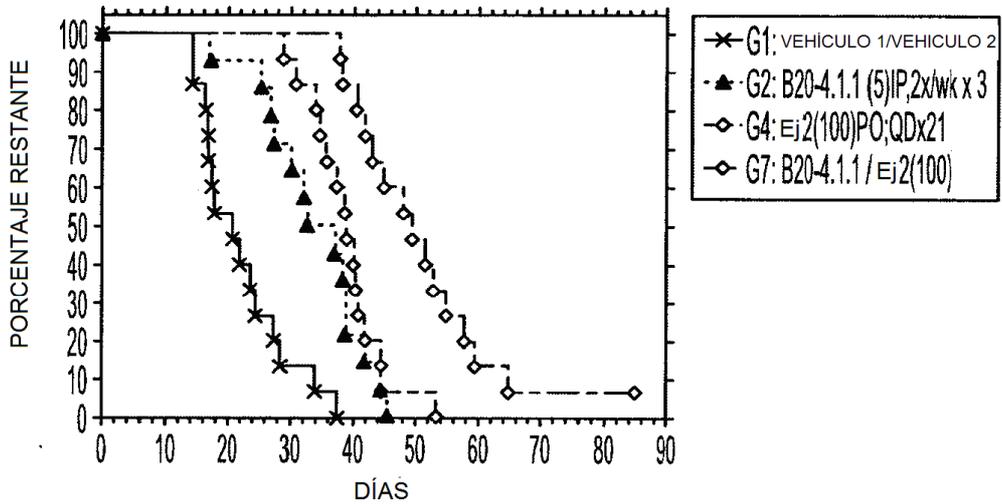


FIG. 11D

RESUMEN DEL VALOR DE CI COMBO

LÍNEA CELULAR	TIPO DE TUMOR	MUTACIONES GÉNÉTICAS	AGENTE QUIMIOTERAPÉUTICO	QUIMIO EC50	GDC-0068 EC50	¿SINERGIAS?	GDC-0068 CI EC50
BT549	MAMA	PTEN NEG, K-RAS	5-FU	>40	>25	NO	0.83
CAL-51	MAMA	P13K E542K, PTEN NEG	5-FU	>40	0.29	SI	0.6
CAL-51X1.1	MAMA		5-FU	8	0.6	SI	0.65
CAL120	MAMA		5-FU	>40	>25	SI	0.61
HCC1954	MAMA	P13K H1047R	5-FU	>40	0.9	NO	0.7
MDA-MB-361	MAMA	P13K E545K	5-FU	>40	>25	SI	0.27
MCF7	MAMA	P13K E545K	5-FU	7.8	>25	SI	0.5
MCF7(PRC)	MAMA		5-FU	7.8	>25	SI	0.34
MDA-MB-468	MAMA	P13K C769G T435I, PTEN NEG	5-FU	20	>25	NO	1.24
ZR-75-1	MAMA	PTEN NEG	5-FU	20	>25	SI	0.37
U87(PRC)	GLIOMA		5-FU	12	>25	SI	0.3
H2122	PULMÓN	KRAS G12C	5-FU	0.35	>25	NO	0.85
KPPI	LÍNEA DE RATÓN		5-FU	0.9	>25	¿SI?	0.67
IGROV1	OVARIO	P13K Q1069W	5-FU	15.6	0.56	SI	0.56
ZZR1	PRÓSTATA	P13K Q546R, B-RAF L597R	5-FU	0.625	>25	NO	1.05
PC3(GNE)	PRÓSTATA	PTEN NEG, P13K N936H	5-FU	>40	2.2	NO	0.84
MCF7(PRC)	MAMA		CARBOPLATINO	>12.5	>25	SI	0.49
MDA-MB-361	MAMA	P13K E545K	CARBOPLATINO	>12.5	>25	SI	0.19
U87(PRC)	GLIOMA		CARBOPLATINO	>12.5	>25	NO	0.72

A LA FIG.12 B

FIG. 12A

DE LA FIG. 12A

A549(GNE)	PULMÓN	P13K M772X N996H, KRAS G12S	CARBOPLATINO	>2.5	si	0.51
A549(PRC)	PULMÓN		CARBOPLATINO	>2.5	si	0.66
H1299(PRC)	PULMÓN		CARBOPLATINO	>2.5	NO	0.77
H2122	PULMÓN	KRAS G12C	CARBOPLATINO	>2.5	NO	0.87
A375(PRC)	MELANOMA	(B-RAF V600E EN LINEA GNE)	CARBOPLATINO	>2.5	NO	0.84
IGROV1	OVARIO	P13K C1069W	CARBOPLATINO	0.66	NO	1.2
SKOV3(PRC)	OVARIO		CARBOPLATINO	>2.5	NO	1.09
PC3(GNE)	PRÓSTATA	PTEN NEG, P13K N996H	CARBOPLATINO	>2.5	si	0.69
PC3(PRC)	PRÓSTATA		CARBOPLATINO	>2.5	NO	0.95
KW12	COLON	PTEN NEG	CPT-11	>2.5	si	0.57
MDR	COLON		CPT-11	>2.5	si	0.54
BT549	MAMA	PTEN NEG, K-RAS	DOCETAXEL	>2.5	si	0.47
CAL-51	MAMA	P13K E542X, PTEN NEG	DOCETAXEL	0.29	si	0.54
CAL-51X1.1	MAMA		DOCETAXEL	0.6	si	0.58
CAL120	MAMA		DOCETAXEL	>2.5	si	0.4
HCC1954	MAMA	P13K H1047R	DOCETAXEL	0.9	si	0.48
MCF7	MAMA	P13K E545K	DOCETAXEL	>2.5	si	0.43
MCF7(PRC)	MAMA		DOCETAXEL	>2.5	si	0.47
MDA-MB-361	MAMA	P13K E545K	DOCETAXEL	>2.5	si	0.24
MDA-MB468	MAMA	P13K C769G T435I, PTEN NEG	DOCETAXEL	>2.5	NO	0.78

A LA FIG. 12C

FIG. 12B

DE LA FIG.12B

ZR-75-1	MAMA	PTEN NEG	DOCETAXEL	0.0025	>2.5	SI	0.52
U87(ARRAY)	GLIOMA		DOCETAXEL	0.0625	>2.5	SI	0.17
U87(ARRAY)	GLIOMA		DOCETAXEL	0.009	>2.5	SI	0.2
U87(GNE)	GLIOMA	PI3K I397M, PTEN NEG	DOCETAXEL	0.00625	>2.5	SI	0.47
U87(GNE)	GLIOMA	PI3K I397M, PTEN NEG	DOCETAXEL	0.009	>2.5	SI	0.35
U87(PRC)	GLIOMA		DOCETAXEL	0.009	>2.5	SI	0.32
U87(PRC)	GLIOMA		DOCETAXEL	0.00625	>2.5	SI	0.42
U87(PRC)	GLIOMA		DOCETAXEL	0.009	>2.5	SI	0.25
A549(GNE)	PULMON	PI3K I172X N996H, KRAS G12S	DOCETAXEL	0.0025	>2.5	SI	0.59
A549(PRC)	PULMON		DOCETAXEL	0.0025	>2.5	SI	0.39
H1299(PRC)	PULMON		DOCETAXEL	0.025	>2.5	NO	0.72
H2122	PULMON	- KRAS G12C	DOCETAXEL	0.01	>2.5	¿NO/SI?	0.71(0.54)
A375(PRC)	MELANOMA		DOCETAXEL	0.0025	>2.5	SI	0.64
IGROV1	OVARIO	PI3K O1069W	DOCETAXEL	0.00392	0.56	SI	0.54
SKOV3(PRC)	OVARIO		DOCETAXEL	0.005	>2.5	NO	0.79
ZZR1	PRÓSTATA	PI3K Q546R, B-RAF L597R	DOCETAXEL	0.005	>2.5	SI	0.64
PC3(GNE)	PRÓSTATA	PTEN NEG, PI3K N996H	DOCETAXEL	0.0062	1.09	SI	0.44(0.66)
PC3(PRC)	PRÓSTATA		DOCETAXEL	0.0025	>2.5	SI	0.55
MCF7(PRC)	MAMA		DOXORRUBICINA	0.2	>2.5	SI	0.35
U87(PRC)	GLIOMA		DOXORRUBICINA	0.15	>2.5	NO	0.92

A LA FIG.12D

FIG. 12C

DE LA FIG.12C

A549(GNE)	PULMÓN	PI3K M772X N996H , KRAS G12S	DOXORRUBICINA	0.2	>2.5	SI	0.48
A549(PRC)	PULMÓN		DOXORRUBICINA	0.2	>2.5	SI	0.67
H1299(PRC)	PULMÓN		DOXORRUBICINA	0.2	>2.5	NO	0.8
H2122	PULMÓN	KRAS G12C	DOXORRUBICINA	0.01	>2.5	NO	0.9
A375(PRC)	MELANOMA		DOXORRUBICINA	0.03	>2.5	NO	0.72
EF021	OVARIO	PTEN NEG, BRAF H57N	DOXORRUBICINA	0.12	0.3	NO	0.91
SKOV3	OVARIO	PI3K H1047R	DOXORRUBICINA	0.3	>2.5	SI	0.67
SKOV3(PRC)	OVARIO		DOXORRUBICINA	0.07	>2.5	NO	0.87
PC3(GNE)	PRÓSTATA	PTEN NEG, PI3K N996H	DOXORRUBICINA	0.4	>2.5	NO	0.74
PC3(PRC)	PRÓSTATA		DOXORRUBICINA	0.4	>2.5	SI	0.38
BT549	MAMA	PTEN NEG, K-RAS	GEMCITABINA	0.012	>2.5	NO	0.73
CAL-51	MAMA	PI3K E542K, PTEN NEG	GEMCITABINA	0.0024	0.29	NO	0.87
CAL-51X1.1	MAMA		GEMCITABINA	0.00625	0.6	SI	0.47
CAL120	MAMA		GEMCITABINA	0.7	>2.5	SI	0.12
HCC1954	MAMA	PI3K H1047R	GEMCITABINA	0.005	0.9	SI	0.61
MCF7	MAMA	PI3K E545K	GEMCITABINA	0.005	>2.5	SI	0.42
MCF7(PRC)	MAMA		GEMCITABINA	0.00625	>2.5	SI	0.44
MDA-MB-361	MAMA	PI3K E545K	GEMCITABINA	0.012	>2.5	SI	0.19
MDA-MB468	MAMA	PI3K C769G T436I, PTEN NEG	GEMCITABINA	0.0025	>2.5	NO	1.14

A LA FIG.12E

FIG. 12D

DE LA FIG.12D

ZR75-1	MAMA	PTEN NEG	GEMCITABINA	0.01	>2.5	SI	0.42
U87(PRC)	GLIOMA		GEMCITABINA	0.00625	>2.5	SI	0.3
A549(GNE)	PULMÓN	P13K M72X N99H , KRAS G12S	GEMCITABINA	0.01	>2.5	SI	0.38
A549(PRC)	PULMÓN		GEMCITABINA	0.01	>2.5	SI	0.35
H2122	PULMÓN	KRAS G12C	GEMCITABINA	0.0027	>2.5	NO	0.7
KPP1	LINEA DE RATON		GEMCITABINA	0.017	>2.5	NO	1.04
IGROV1	OVARIO	P13K O1069W	GEMCITABINA	0.0088	0.56	NO	0.92
SKOV3	OVARIO	P13K H1047R	GEMCITABINA	0.05	>2.5	NO	0.97
22RV1	PRÓSTATA	P13K Q548R, B-RAF L597R	GEMCITABINA	0.005	>2.5	SI	0.54
PC3(GNE)	PRÓSTATA	PTEN NEG, P13K N99H	GEMCITABINA	0.125	>2.5	SI	0.67
PC3(PRC)	PRÓSTATA		GEMCITABINA	0.0125	>2.5	SI	0.34
COLC205	COLON	B-RAF V600E	SN38	0.012	>2.5	SI	0.55
HCT116	COLON	P13K H1047R	SN38	0.024	>2.5	SI	0.48
HT29	COLON	B-RAF V600E	SN38	0.04	>2.5	NO	0.93
G40	GLIOMA	PTEN NEG	TEMODAR	>10	>2.5	NO	0.73
G61	GLIOMA		TEMODAR	>10	>2.5	SI	0.55
U87(GNE)	GLIOMA	P13K I397M, PTEN NEG	TEMODAR	>10	>2.5	SI	0.31
LOX	MELANOMA	B-RAF V600E	TEMODAR	>10	>2.5	NO	0.93

FIG. 12E

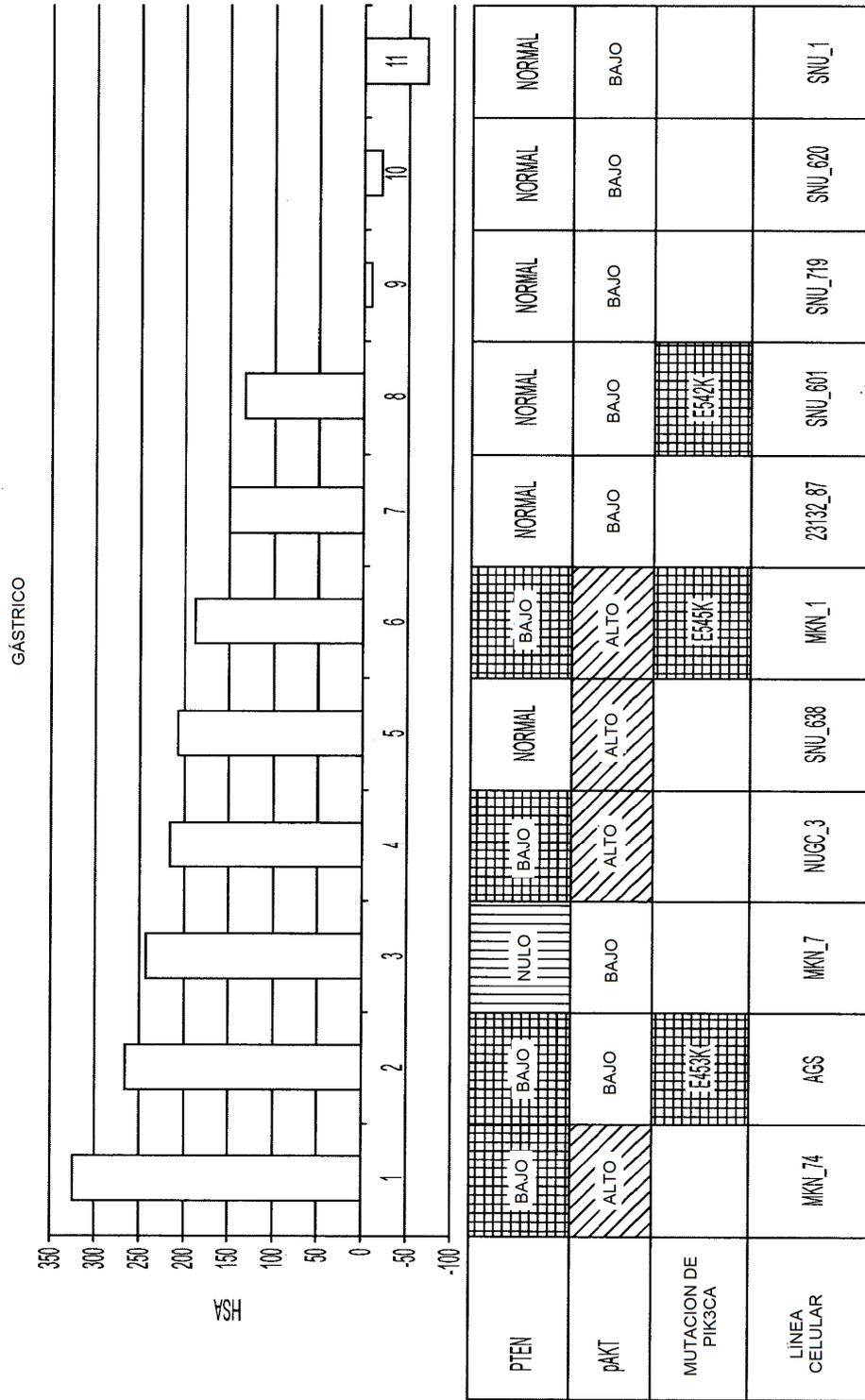


FIG. 13A

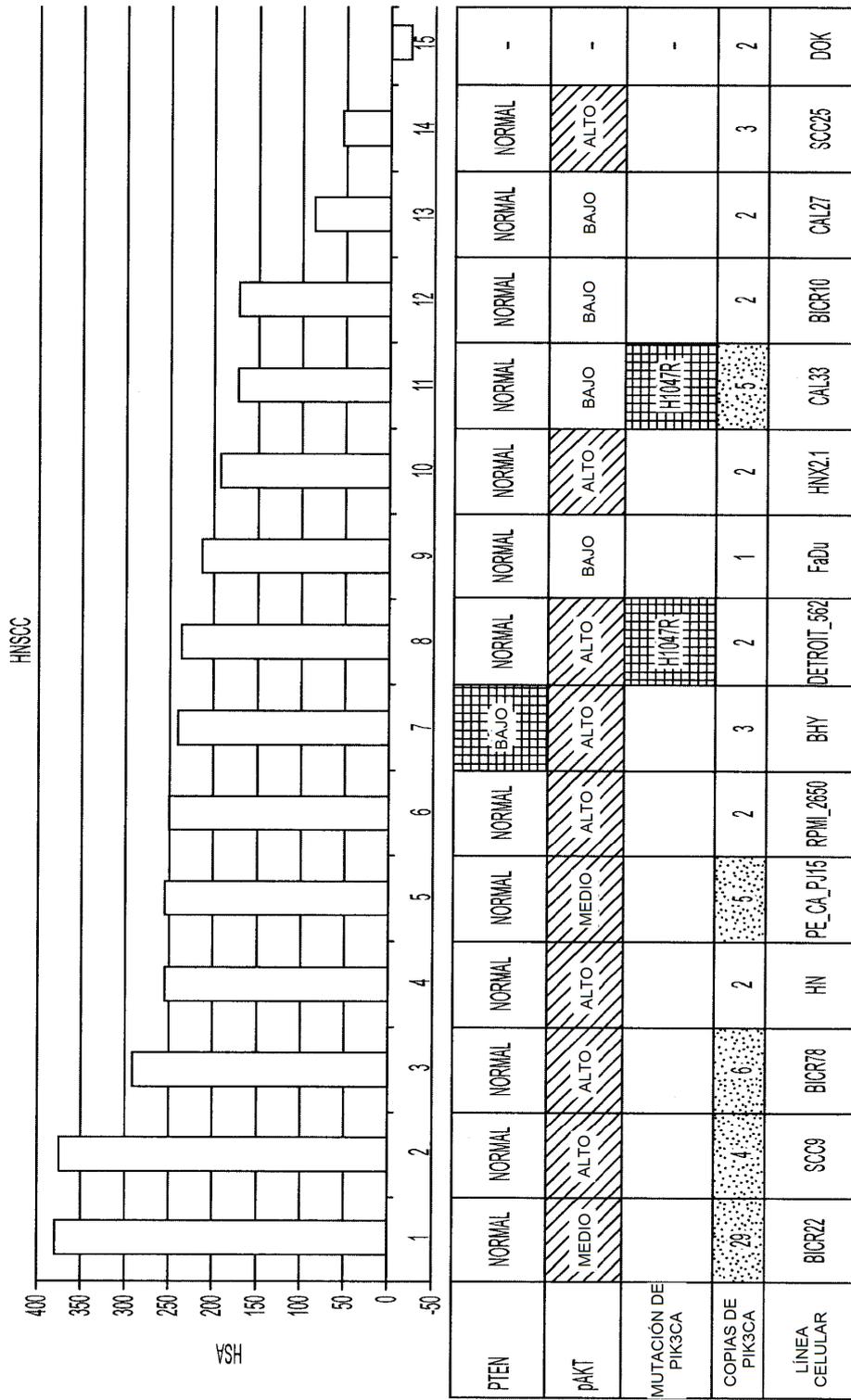


FIG. 13B

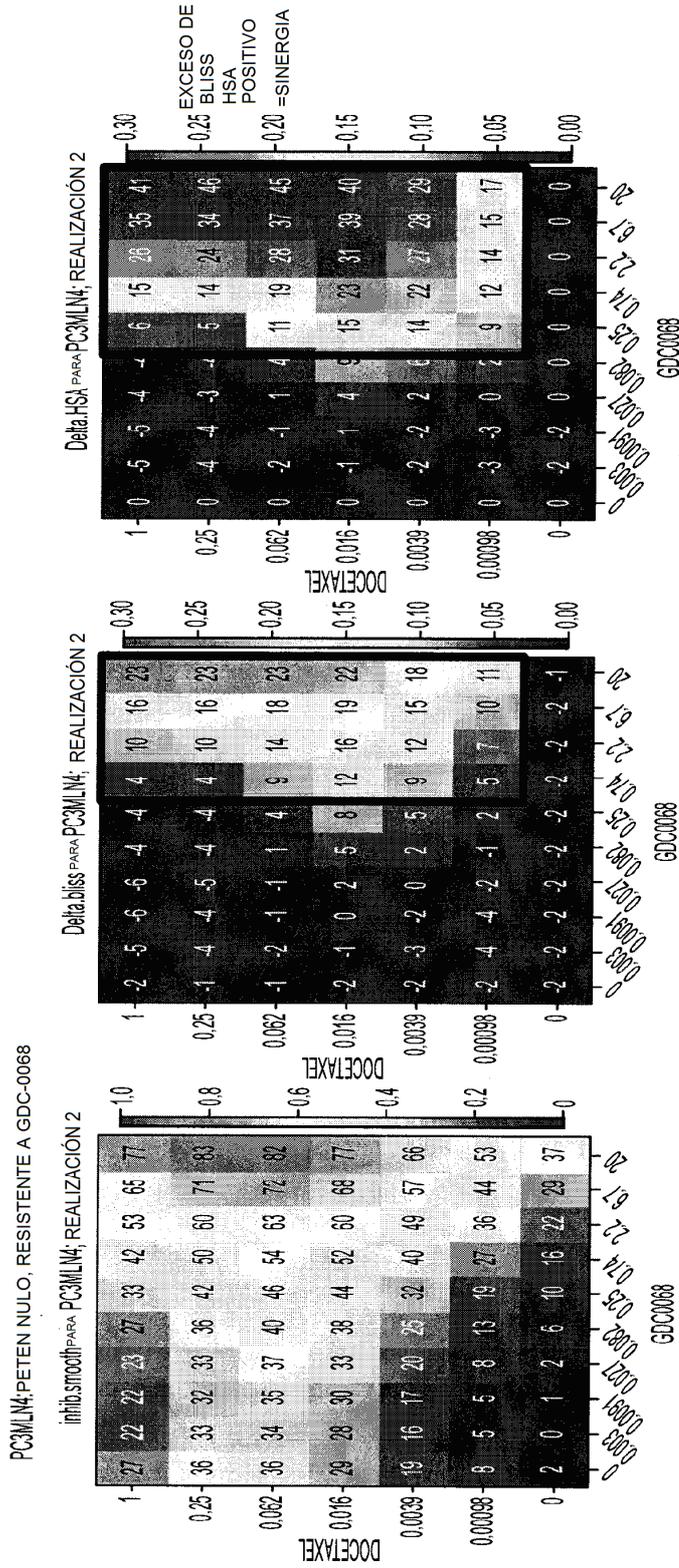


FIG. 15A

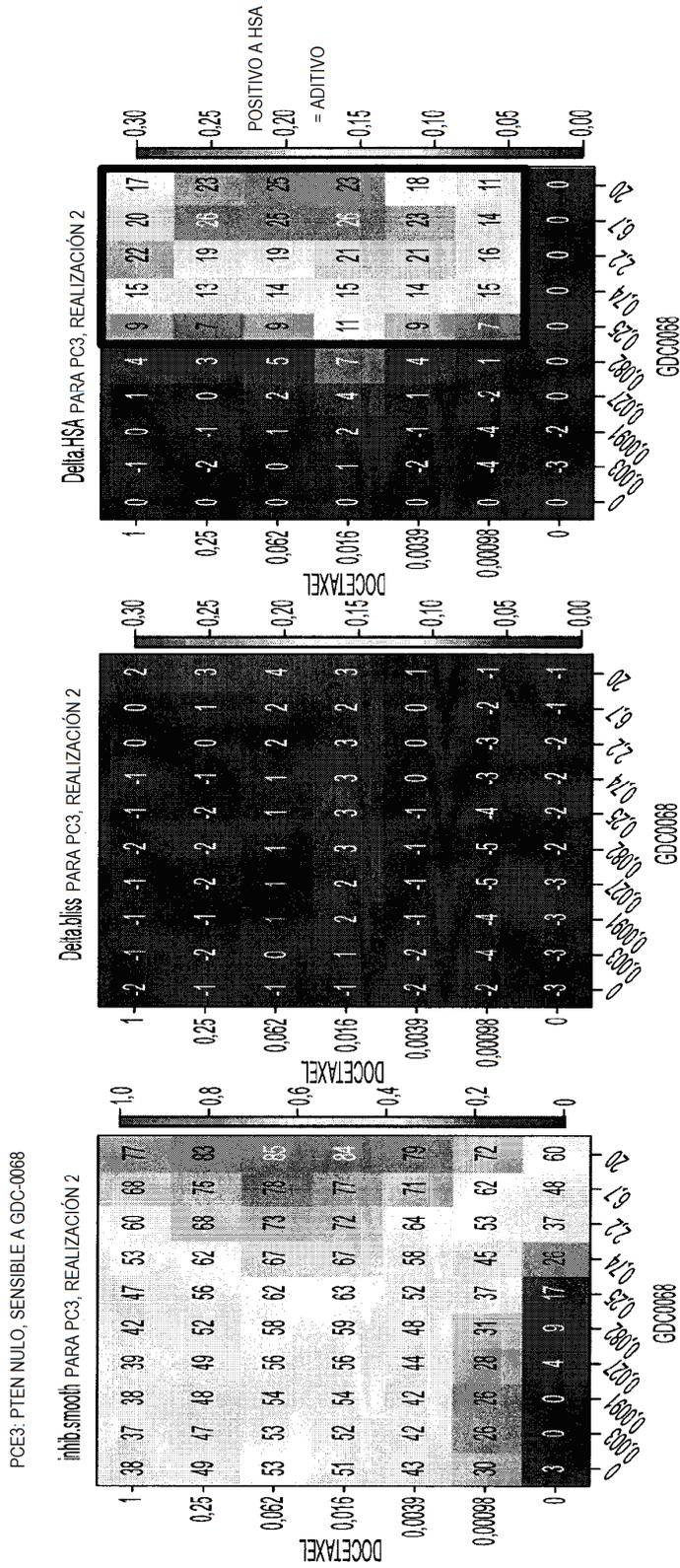


FIG. 15B

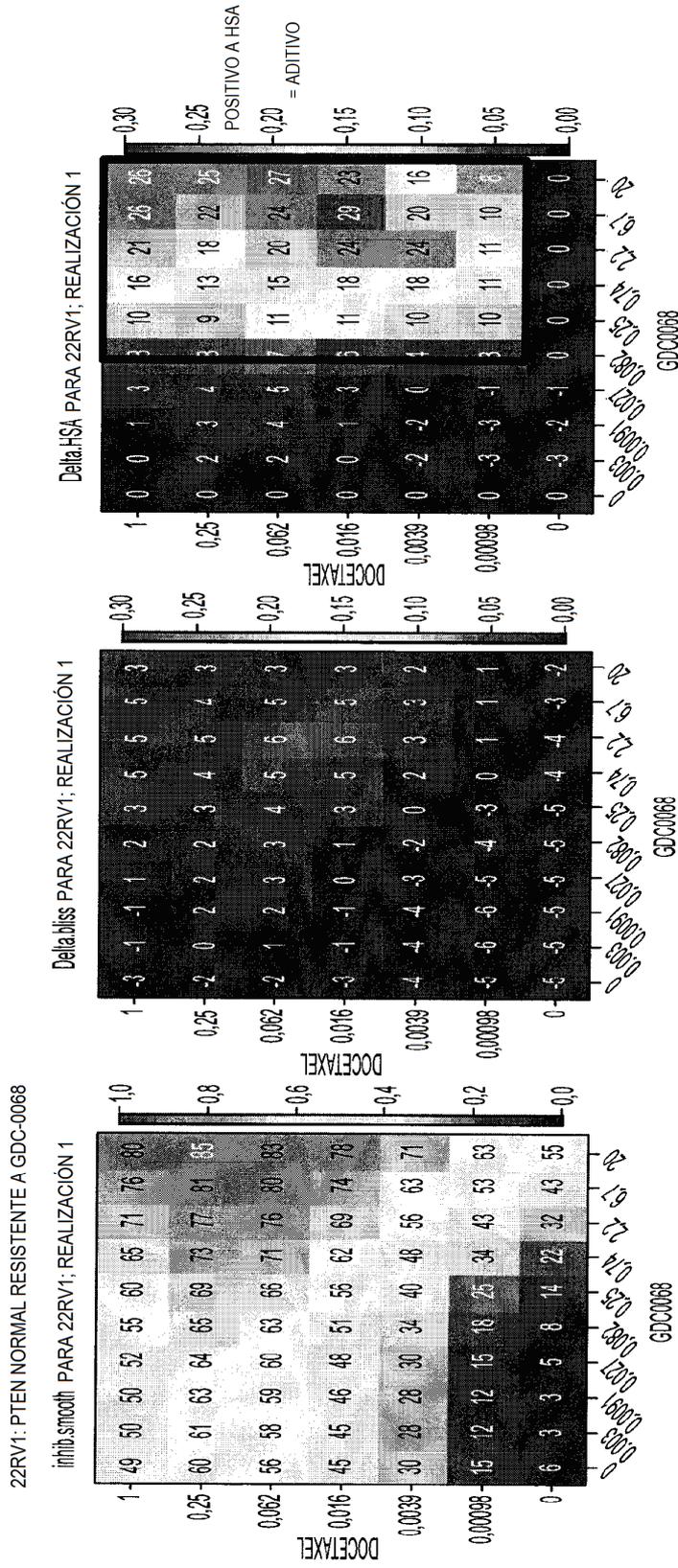


FIG. 16A

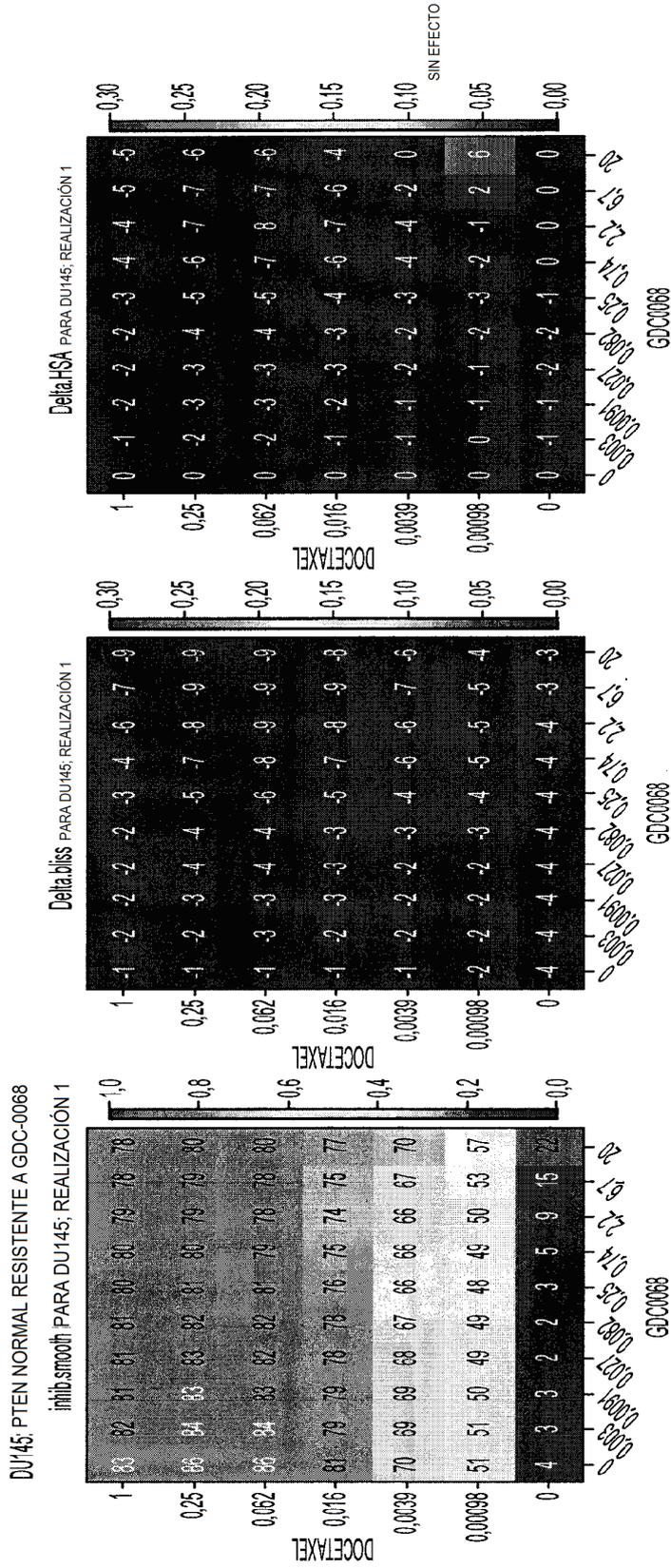


FIG. 16B

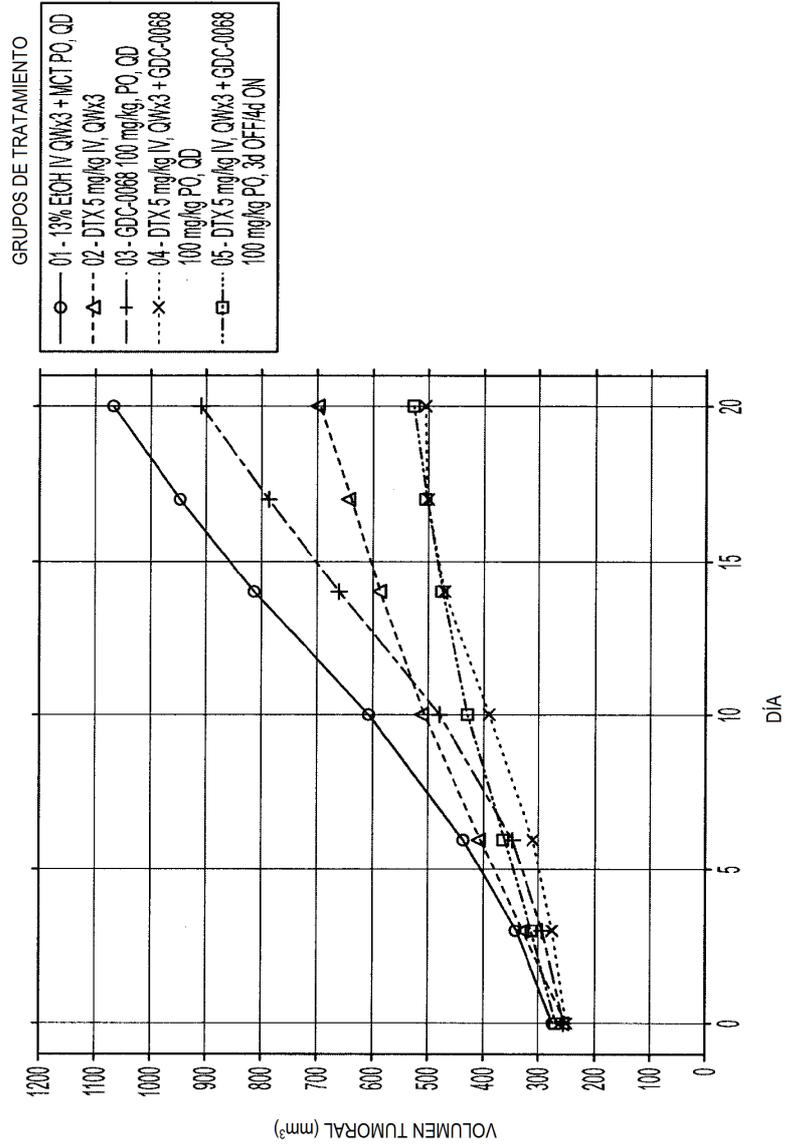


FIG. 17A

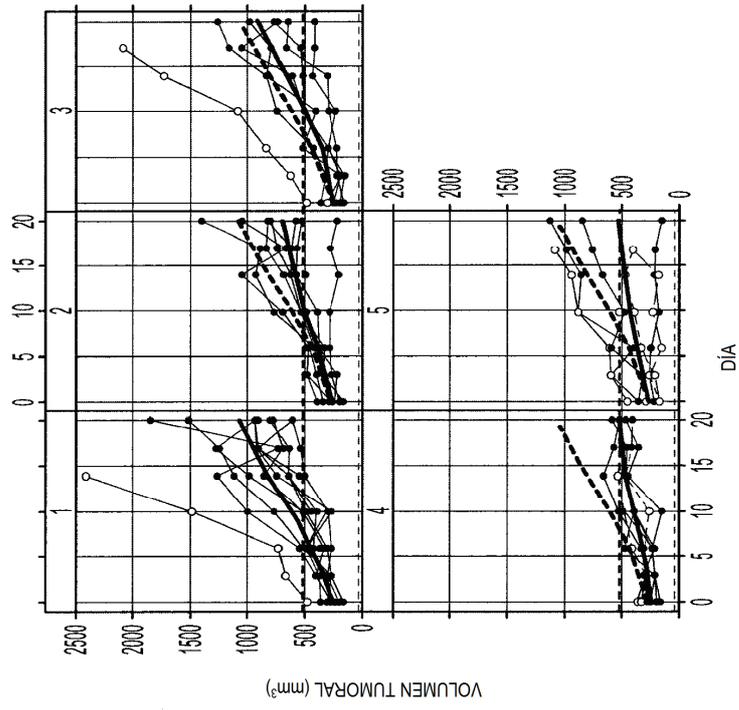


FIG. 17B

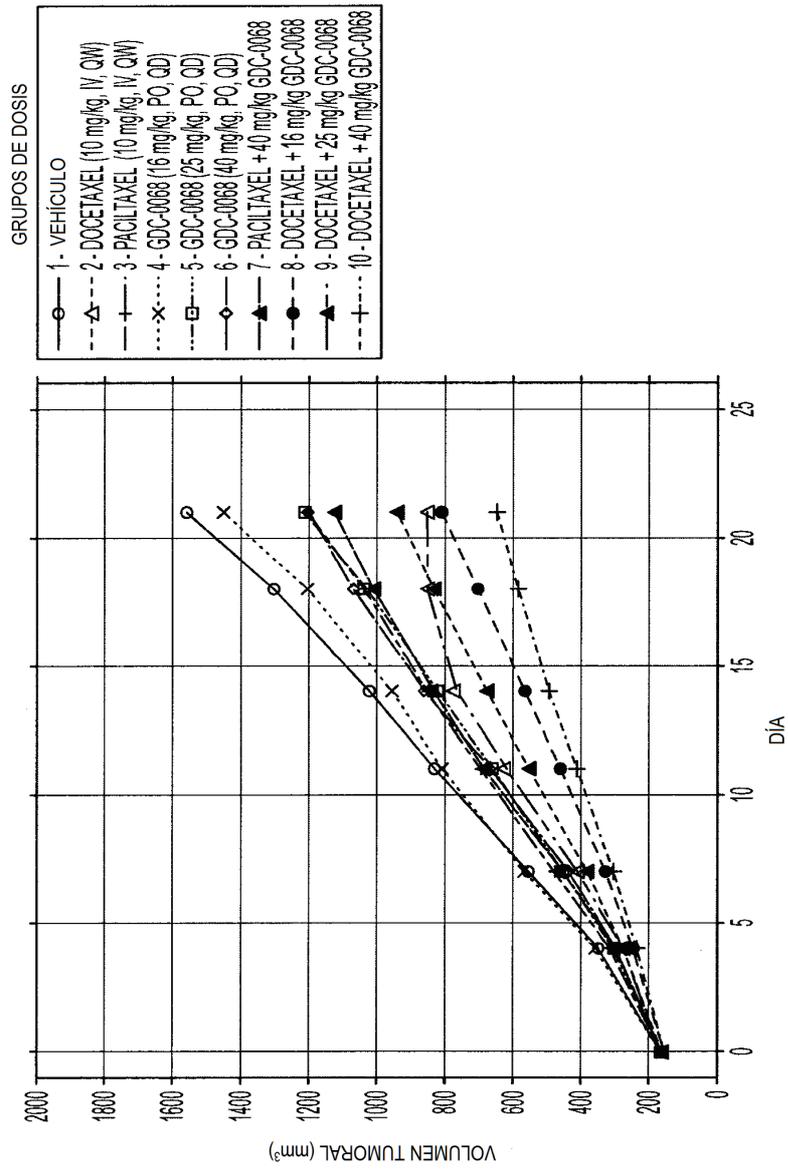


FIG. 18A

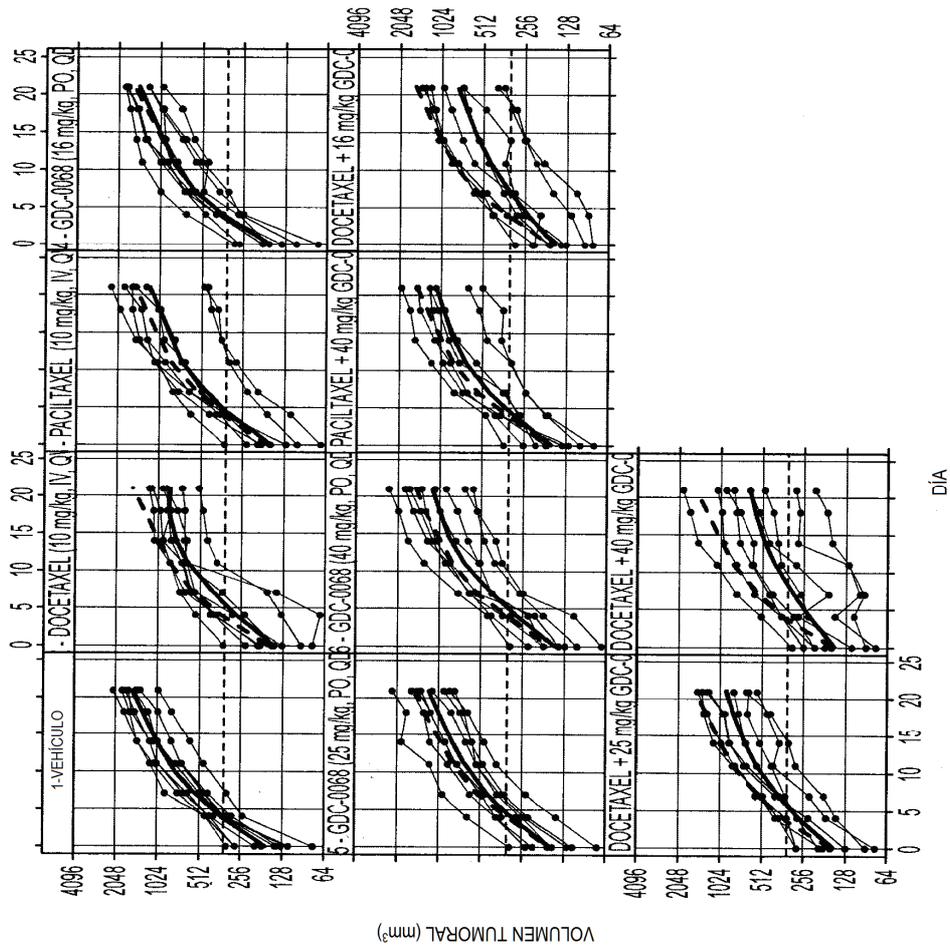


FIG. 18B

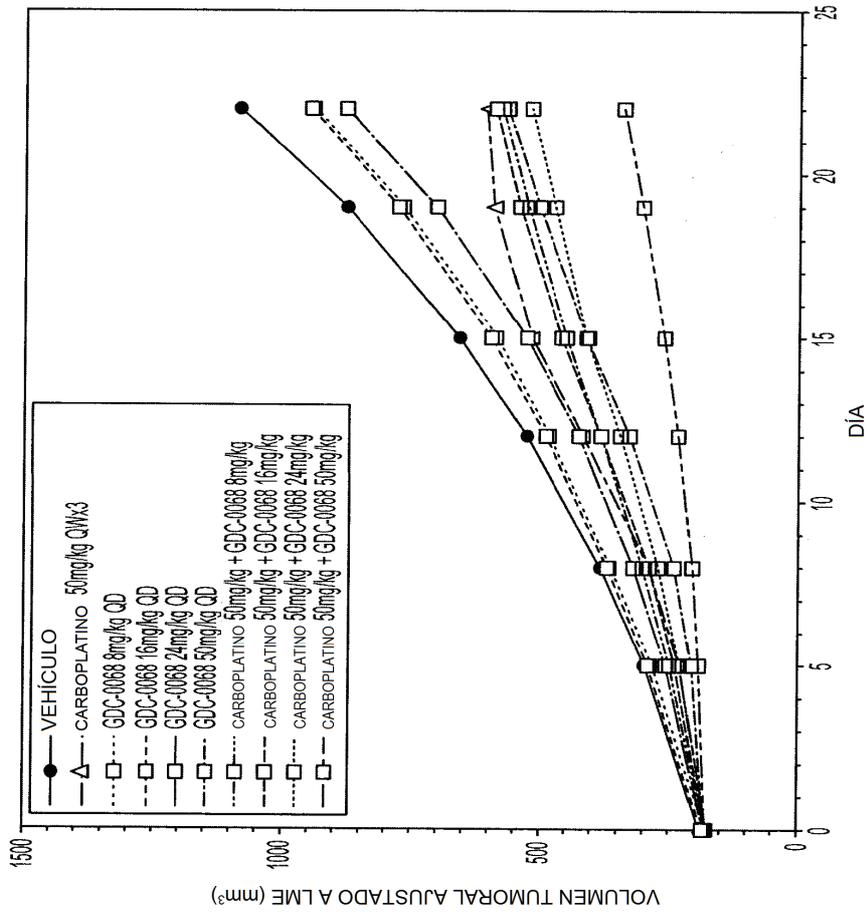


FIG. 19

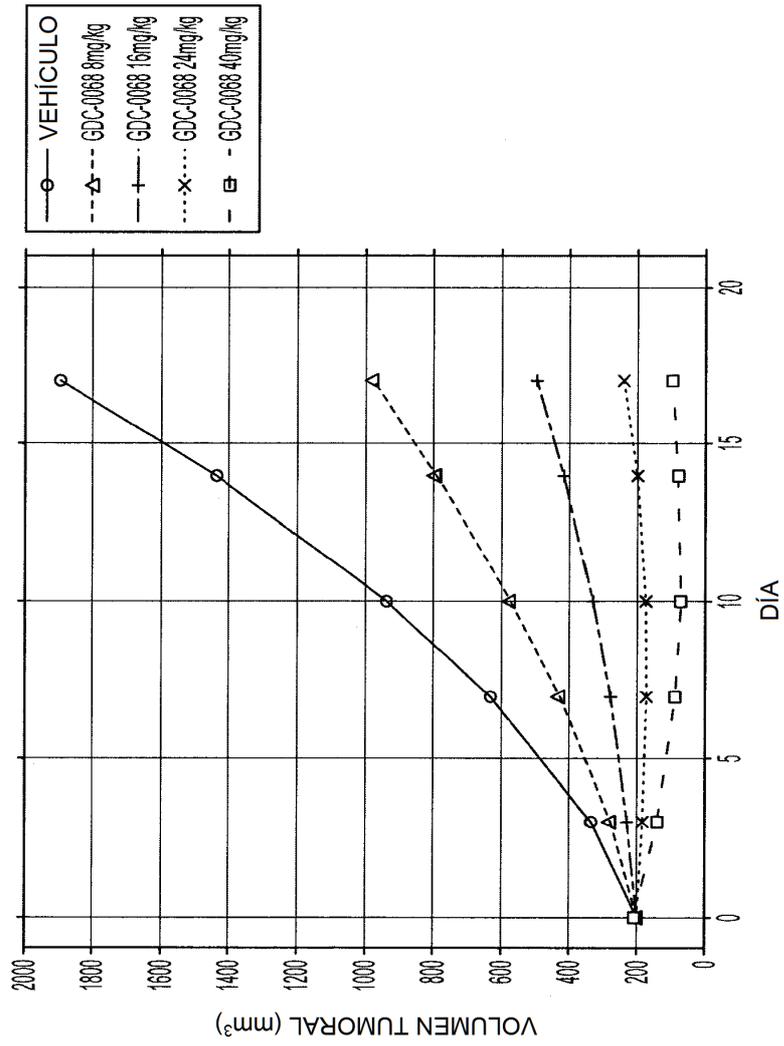


FIG. 20

PACIENTE	TUMOR	MUT PI3K	PUNTAJACIÓN H-SCORE DE PTEN	TIEMPO DEL ESTUDIO	MEJOR RESP.	LESIÓN PET+	SUMMAX							%Δ CICLO 1	%Δ CICLO 2	%Δ CICLO 3
							CRIBA	CICLO 1	CICLO 2	CICLO 3						
1	MAMA HR+ HER2-	H1047R	60	CICLO 7 EN CURSO	SD	PULMÓN I HIGADO	5,1 4,1 11,2 10,9 10,5 10,4	7,3 7,6 7,9 8,7 6,5	13,1 1,6 3,1 4,4	5,1 5,1 9,4 9,4	-20 -3 -3 -8	-69 -72 -58	0 -16 -10			
2	MAMA HR+ HER2-	E545K	180	PD DESPUÉS DEL CICLO 1	PD	PULMÓN I HIGADO	11,4 12,1 5,6 3,6 3,1 3,1	4,4 2,8 1,6	2,3 2,2	3,3 3,8	-39 -43	-46 -49				
3	MAMA HR+ HER2-	WT	5	PD EN CICLO 1		HIGADO HIGADO ADREN I	4,4 4,1	6,1 7,4	1,5* 1,6*		-69* -60*					
4	MAMA HR+ HER2-	WT	20	RETIRADA DESPUES DEL CICLO 2	SD	PULMÓN D PULMÓN I										
5	MAMA HR+ HER2-	E110K	100	CICLO 3 EN CURSO		HIGADO HIGADO										
6	MAMA	WT	240	CICLO 2 EN CURSO		HIGADO HIGADO										
7	MAMA		PÉRDIDA	CICLO 1	PD											
8	MAMA		10	CICLO 1	ERUPCIÓN											
9	MAMA		PÉRDIDA	CICLO 1												
10	MAMA		PÉRDIDA	CICLO 1												

FIG. 21

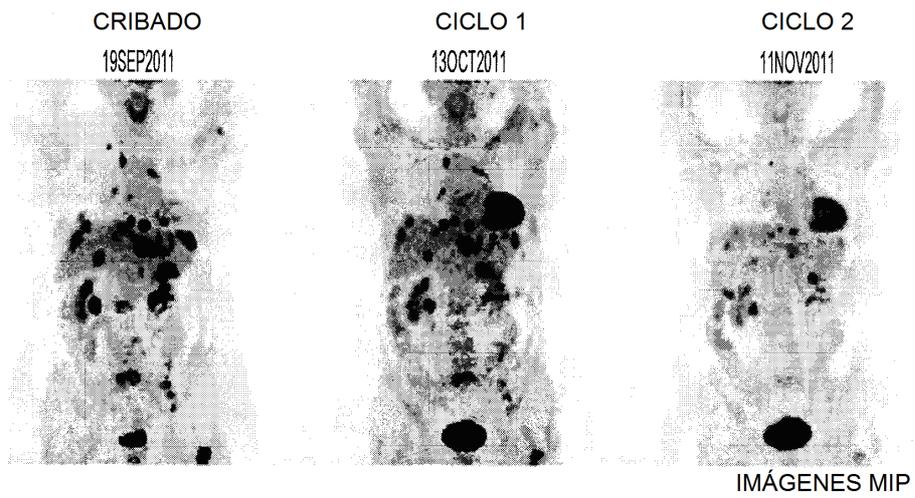


FIG. 22A

PACIENTE 1

ID DE LESIÓN	UBICACIÓN DE LA LESIÓN	SUVmax			% DE CAMBIO RELATIVO A SCR	
		SCR	C1 D22-28	C2 D15-21	C1 D22-28	C2 D15-21
401	PULMÓN IZQUIERDO	5.1	4.1	1.6	-21%	-69%
402	HÍGADO	11.2	10.9	3.1	-3%	-72%
403	HÍGADO	10.5	10.4	4.4	-1%	-58%
% DE CAMBIO MEDIO					-8%	-66%

FIG. 22B

LÍNEA DE TERAPIA	TRATAMIENTO	TIEMPO
PRIMERA	CICLOFOSFAMIDA, ADRIAMICINA, 5FU	6 MESES
SEGUNDA	GEMCITABINA + CAPECITABINA	15 MESES
TERCERA	FASLODEX	16 MESES
CUARTA	VINOURELBINA + CAPECITABINA	21 MESES
QUINTA	PACLITAXEL	6 MESES
SEXTA	VINFLUNINA	7 MESES
SÉPTIMA	GDC-0068 600 mg	7 MESES Y EN CURSO

FIG. 22C

MARCADORES TUMORALES		
DÍA	CA15.3	CEA
-42	363	14.0
21	284	11.9
37	256	10.3
84	195	9.0
98	146	8.2

FIG. 22D

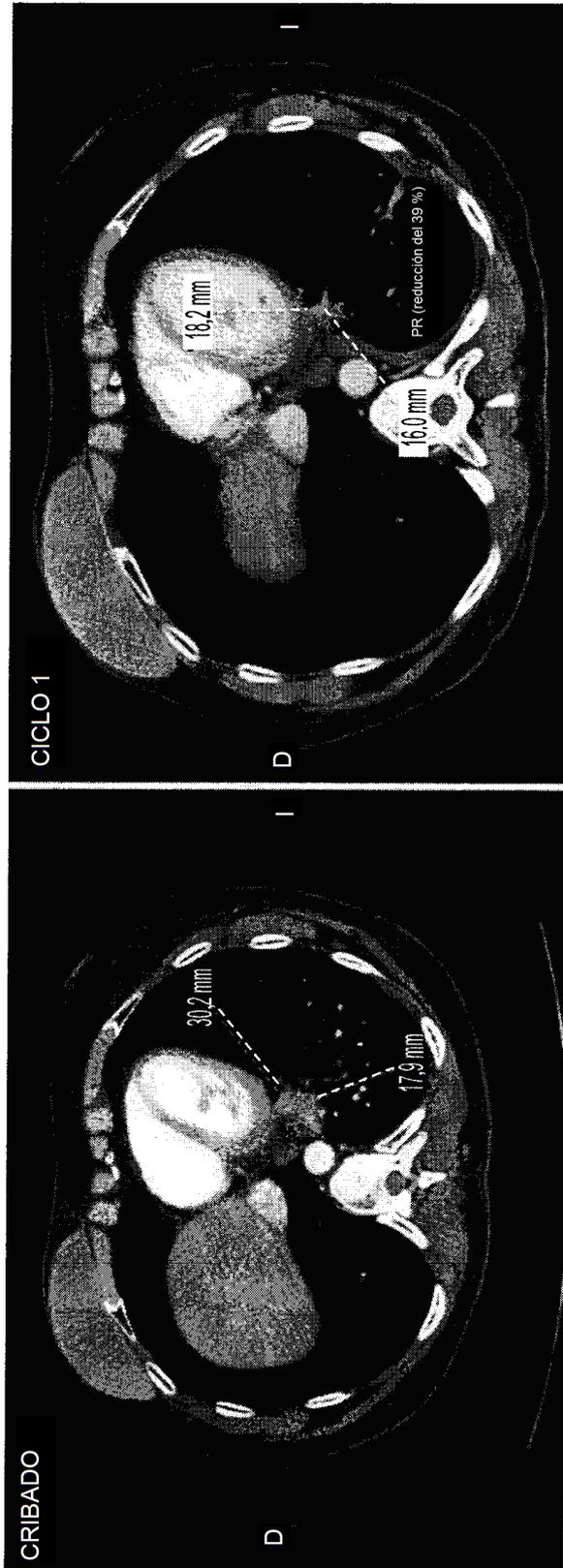


FIG. 23A

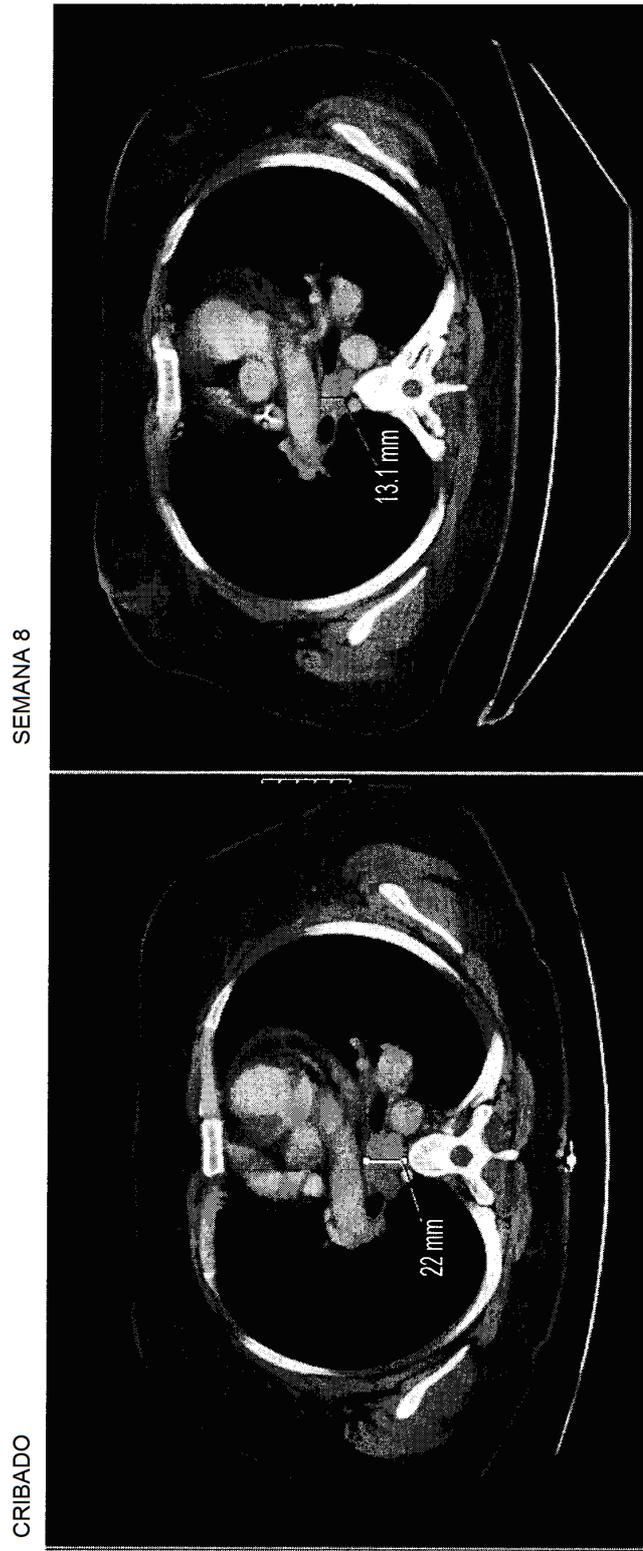
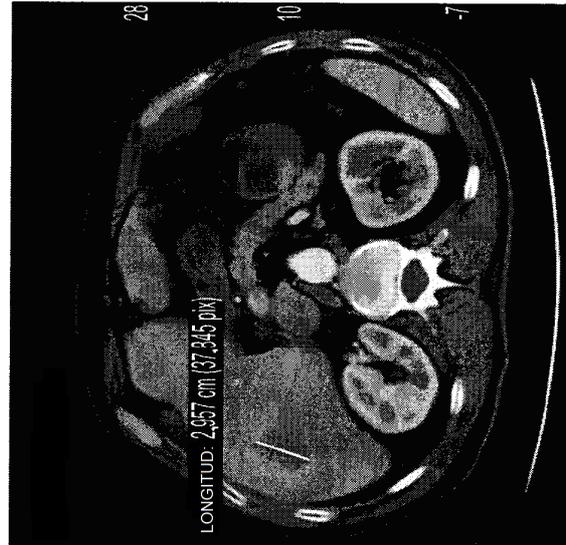


FIG. 24A

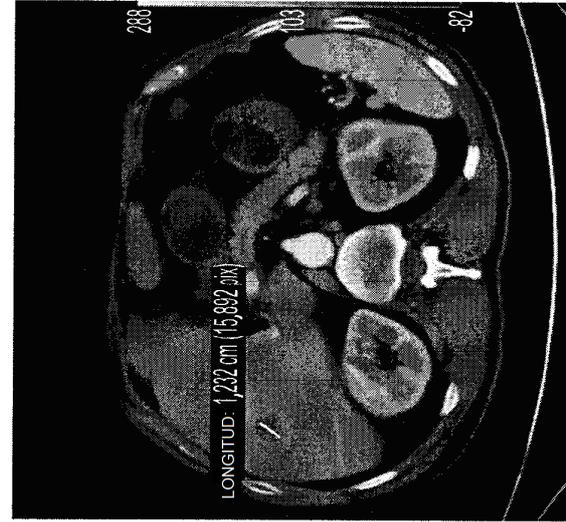
LÍNEA DE TERAPIA	TRATAMIENTO	TIEMPO	MEJOR RESPUESTA
DIAGNÓSTICO	RESECCIÓN: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DEL CUELLO DEL ÚTERO	MARZO DE 2009	
ADYUVANTE	CISPLATINO + RADIACIÓN CONCOMITANTE	MARZO - MAYO DE 2009	RESPUESTA MIXTA
PRIMERA LÍNEA	CARBOPLATINO Y PACLITAXEL x 6 CICLOS	NOVIEMBRE DE 2010 - MAYO DE 2011	PR (POST-PROGRESIÓN RÁPIDA)
SEGUNDA LÍNEA	GDC-0068 + mFOLFOX -6	SEPTIEMBRE DE 2011 - EN CURSO	PR EN LA SEMANA 8 (RECIST AL 40 %)

FIG. 24B

CRIBADO (11 DE OCTUBRE DE 2011)



SEMANA 8 (8 DE DICIEMBRE DE 2011)



SEMANA 12 (11 DE ENERO DE 2012)

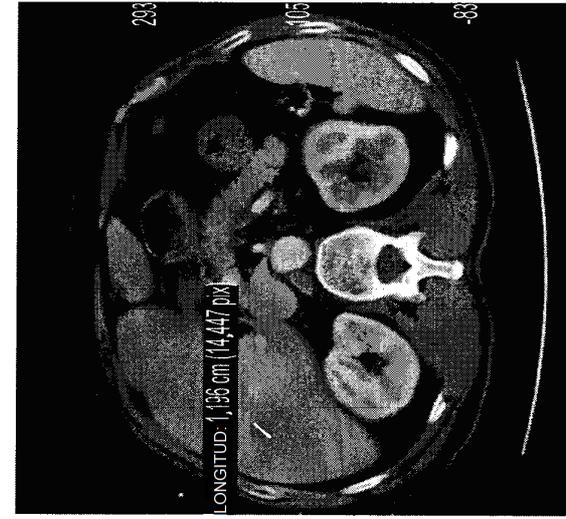


FIG. 25A

TERAPIA	TRATAMIENTO	TIEMPO	MEJOR RESPUESTA
ADYUVANTE	FOLFOX - 4 x 12 CICLOS	6 MESES	
PRIMERA LÍNEA	IRINOTECÁN + CETUXIMAB	4 MESES	SD
SEGUNDA LÍNEA	PANITUMUMAB	17 MESES	PD
TERCERA LÍNEA	GDC - 0068 + MFOLFOX - 6	6 MESES Y EN CURSO	-40% DE PR EN LA SEMANA 8 -50% DE cPR EN LA SEMANA 12

FIG. 25B

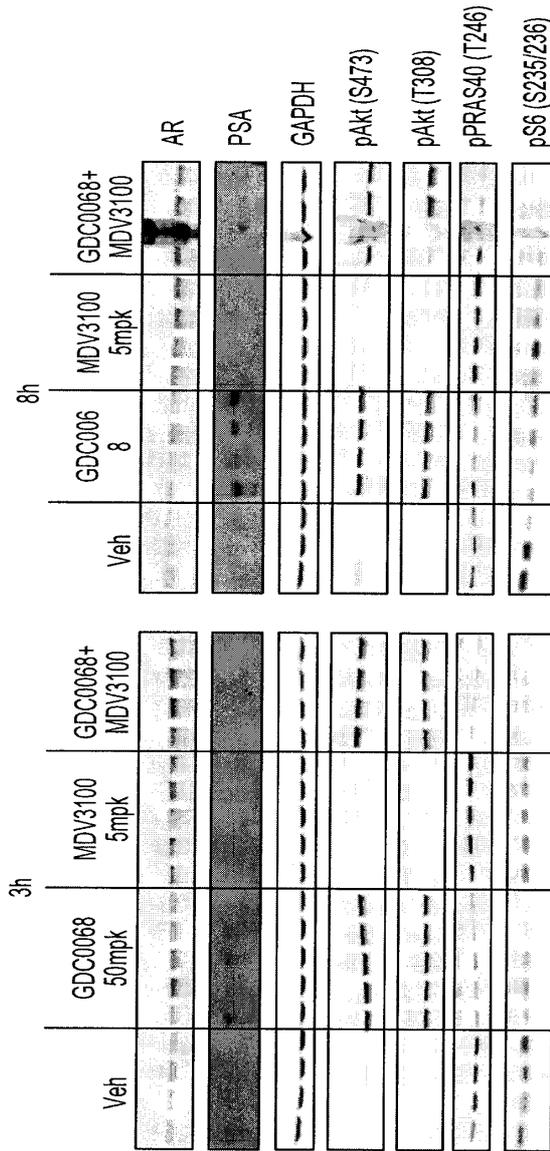


FIG. 26