

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 180**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2012 PCT/US2012/045199**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13006532**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2012 E 12735408 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2726074**

54 Título: **Terapia de combinación que comprende un inhibidor de CDK4/6 y un inhibidor de PI3K para el uso en el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

01.07.2011 US 201161503642 P

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

17.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KIM, SUNKYU;
DOSHI, SHIVANG;
HAAS, KRISTY;
KOVATS, STEVEN;
HUANG, ALAN XIZHONG y
CHEN, YAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 676 180 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Terapia de combinación que comprende un inhibidor de CDK4/6 y un inhibidor de PI3K para el uso en el tratamiento de cáncer.

Campo de la invención

- 5 Una combinación de un inhibidor de quinasa 4/6 dependiente de ciclina (CDK4/6) y un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3Quinasa) para el tratamiento de tumores sólidos y malignidades hematológicas. Esta divulgación también se refiere al uso de la combinación de los mismos, en el manejo de enfermedades hiperproliferativas como cáncer.

Técnica antecedente relacionada

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

Los inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3Quinasa) se describen, por ejemplo, en WO2004/048365, WO2007/084786, WO2004/096797, WO2010/029082, WO2006/122806.

Breve resumen de la divulgación

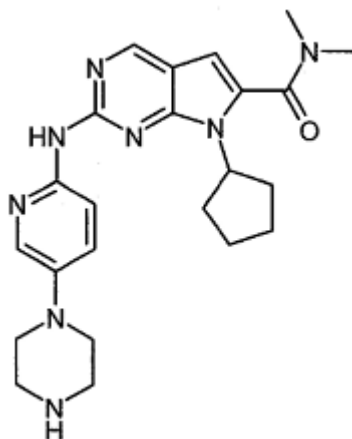
- 15 La divulgación proporciona una combinación que comprende un primer agente que inhibe la trayectoria de CDK4/6 y un segundo agente que inhibe la PI3Quinasa. En otro aspecto, la divulgación proporciona combinaciones que incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer agente que inhibe la CDK4/6, un segundo agente que inhibe la PI3Quinasa, y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 20 Adicionalmente, la presente divulgación proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende un primer agente que inhibe la trayectoria de CDK4/6 y un segundo agente que inhibe la PI3Quinasa, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de la misma, en la manufactura de un medicamento para tratar cáncer.

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

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

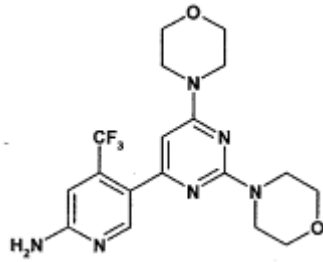
El primer agente que inhibe la trayectoria de CDK4/6 es el Compuesto A el cual es dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El Compuesto A se describe por la Fórmula A:



Fórmula A

- 30 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El segundo agente que inhibe la PI3Quinasa es el Compuesto B1 descrito por la Fórmula B1:

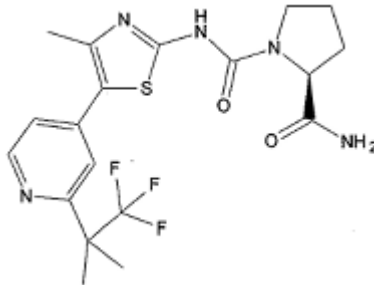


Fórmula B1

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 El Compuesto B1 se ha descrito con varios nombres, tales como 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina; 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina; 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina; o nombre CAS 5-(2,6-di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)-2-pirimidinamina.

Alternativamente, el segundo agente que inhibe la PI3Quinasa es el Compuesto B2 descrito por la Fórmula B2:

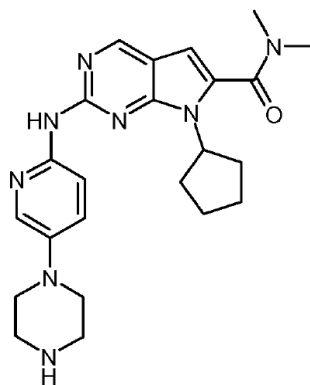


Fórmula B2

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 El compuesto B2 es conocido como 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

La presente invención por lo tanto proporciona una combinación que comprende un primer agente que es una quinasa 4 dependiente de ciclina o un inhibidor de quinasa 6 dependiente de ciclina (CDK4/6), donde dicho primer agente es el Compuesto A descrito por la Fórmula A:



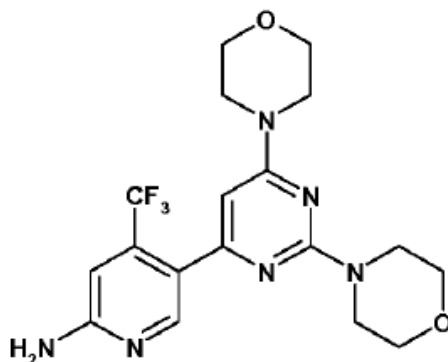
Fórmula A

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

y un segundo agente que es un inhibidor de PI3Kinasa, donde dicho segundo agente es

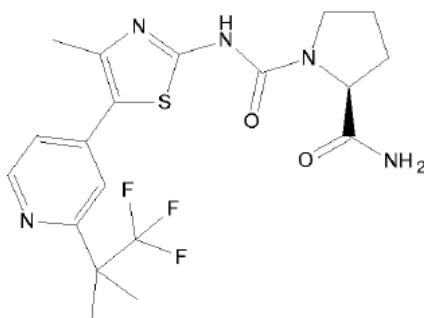
(i) Compuesto B1 descrito por la Fórmula B1:



Fórmula B1:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(ii) Compuesto B2 descrito por la Fórmula B2:



Fórmula B2

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

La presente invención también proporciona estas combinaciones para uso en el tratamiento de cáncer, y estas combinaciones para uso en el tratamiento de diversos cánceres como se describe en las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

10 La Figura 1 ilustra los resultados cuando la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 o compuesto B2, se utiliza para tratar células MDA-MB-453. Los valores de inhibición resultantes fueron utilizados por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobogramas.

La Figura 2 ilustra los resultados cuando la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 o Compuesto B2, se utiliza para tratar células HCT-116. Los valores de inhibición resultantes fueron utilizados por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobogramas.

15 La Figura 3 ilustra los resultados cuando la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 o Compuesto B2, se utiliza para tratar células MCF-7. Los valores de inhibición resultantes fueron utilizados por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobogramas.

20 La Figura 4 ilustra los resultados cuando la combinación del Compuesto A y Compuesto B2, se utiliza para tratar células T47-D. Los valores de inhibición resultantes fueron utilizados por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobogramas.

Descripción detallada de la divulgación

25 La divulgación proporciona una combinación que comprende un primer agente que inhibe la trayectoria de CDK4/6 y un segundo agente que inhibe la PI3Quinasa. En otro aspecto, la descripción proporciona combinaciones que incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer agente que inhibe la CDK4/6, un segundo agente que inhibe la PI3Quinasa, y un portador farmacéuticamente aceptable.

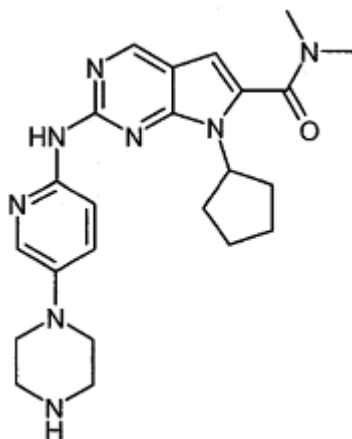
Además, la presente descripción proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende un primer agente que inhibe la trayectoria de CDK4/6 y un segundo agente que inhibe la PI3Quinasa, o una sal farmacéuticamente o composición farmacéutica de la misma, en la manufactura de un

medicamento para tratar cáncer.

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

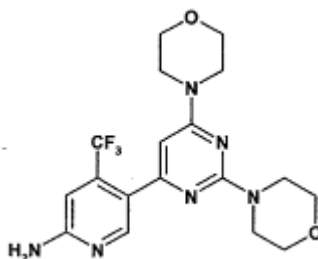
Las combinaciones y composiciones anteriores se pueden administrar a un sistema que comprende células o tejidos, así como también un paciente humano o un sujeto humano.

- 5 El primer agente que inhibe la trayectoria de CDK4/6 es el Compuesto A el cual es dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El Compuesto A se describe por la Fórmula A:



Fórmula A

El segundo agente que inhibe la PI3Quinasa es el Compuesto B1 descrito por la Fórmula B1:



Fórmula B1

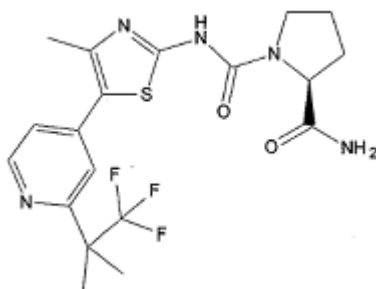
10

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El Compuesto B1 se ha descrito con varios nombres, tales como 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina; 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina; 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina; o nombre CAS 5-(2,6-di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)-2-pirimidinamina.

15

Alternativamente, el segundo agente que inhibe la PI3Quinasa es el Compuesto B2 descrito por la Fórmula B2:



Fórmula B2

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El compuesto B2 es conocido como 2-amida 1-((4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida) del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

20

La presente divulgación incluye un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa, preferiblemente cáncer.

Los compuestos de la presente divulgación son inhibidores de CDK4/6 y PI3K, y por lo tanto pueden ser capaces de tratar enfermedades en donde la patología fundamental es (al menos en parte) mediada por la trayectoria activada de CDK4/6 y/o PI3K. Tales enfermedades incluyen cáncer y otras enfermedades en las cuales hay un trastorno de proliferación, apoptosis, o diferenciación celular.

5 Por consiguiente, la combinación de la presente divulgación puede ser útil en el tratamiento de tumores RB+ve (positivos a proteínas de retinoblastoma), incluyendo tumores que hospedan mutaciones activadoras en Ras, Raf, Receptores del Factor de Crecimiento, PI3K, o sobreexpresión de Receptores del Factor de Crecimiento, o inactivación de p16. Los compuestos de la presente divulgación también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores con amplificaciones de genes de CDK4 y CDK6 así como también, tumores que sobre-expresan socios de ciclina de las quinasas dependientes de ciclina. Los compuestos de la presente divulgación también pueden ser
10 útiles en el tratamiento de tumores RB-ve.

La combinación de la presente divulgación también puede ser útil en el tratamiento de tumores con aberraciones genéticas que activan la actividad de la quinasa CDK4/6. Estos incluyen, pero no se limitan a, cánceres con translocaciones de D-ciclina tales como linfoma de células de manto y mieloma múltiple, amplificaciones de D-ciclina tales como cáncer de mama y cáncer esofágico de células escamosas, amplificaciones de CDK4 tal como liposarcoma, amplificaciones o sobreexpresiones de CDK6 tal como linfoma de células T e inactivación de p16 tales como melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas y cáncer pancreático.
15

La combinación de la presente divulgación puede ser útil en el tratamiento de cánceres que tienen aberraciones genéticas en los reguladores cadena arriba de D-ciclinas, donde el defecto resulta en un incremento de abundancia de D-ciclinas, también se puede considerar para el tratamiento. Estos incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda con activación de FLT3, cánceres de mama con sobreexpresión de Her2/neu, dependencia de ER o fenotipo triple negativo, cánceres de colon con mutaciones activadoras de la trayectoria de MAPK, PI3K o WNT, melanomas con mutaciones activadoras de la trayectoria de MAPK, cánceres pulmonares de células no pequeñas con aberraciones activadoras de la trayectoria de EGFR y cánceres pancreáticos con aberraciones activadoras de la trayectoria de MAPK incluyendo mutaciones de K-Ras.
20
25

La combinación de la presente divulgación puede ser útil en el tratamiento de cánceres que tienen mutaciones activadoras de PI3K. Estos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer del tracto urinario, melanoma, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer cervical, cáncer de próstata y cáncer de ovarios.

Los ejemplos de cánceres los cuales se pueden tratar con un compuesto de la presente divulgación incluyen pero no se limitan a, carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo adenocarcinoma, cáncer pulmonar de células pequeñas y carcinomas pulmonares de células no pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovarios, páncreas (por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), estómago, cerviz, tiroides, nariz, cabella y cuello, próstata, y piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas). Otros ejemplos de cánceres que se pueden tratar con un compuesto de la presente divulgación incluyen tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células de manto, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (tal como linfoma difuso de células B grandes), linfoma de células T, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas, y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, por ejemplo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico, y leucemia promielocítica. Otros cánceres incluyen cáncer folicular de la tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o haddomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma, o schwannoma; cáncer neuroendocrino; melanoma; cáncer de próstata; cáncer de ovarios; cáncer rabdoide; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; retinoblastoma; queratoacantoma; cáncer folicular de la tiroides; y sarcoma de Kaposi.
30
35
40

45 Un grupo de cánceres incluyen cánceres de mama humana (por ejemplo, cáncer de mama positivo a ER, cáncer de mama positivo a Her2, cáncer de mama mutado por PI3K, tumores de mama primarios, cáncer de mama de nodo negativo, adenocarcinomas ductales invasivos de la mama, cánceres de mama no endometrioides); y cánceres endometriales. Otro sub-conjunto de cánceres, en donde los compuestos que tienen actividad inhibidora de CDK4/6 y/o PI3K pueden ser de beneficio terapéutico particular, comprende glioblastoma multiforme, ALL de células T, sarcomas, melanoma familiar y melanoma.
50

La combinación de la presente descripción también podría ser útil en el tratamiento de infecciones virales, por ejemplo virus del herpes, virus pox, virus de Epstein-Barr, virus de Sindbis, adenovirus, VIH, HPV, HCV y HCMV; prevención del desarrollo de SIDA en individuos infectados con VIH; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus sistémico eritematoso, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, y diabetes mellitus autoinmune; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardiaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrópica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, infartos al miocardio asociados con lesión isquémica, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas, por
55
60

ejemplo anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales, enfermedades oftálmicas incluyendo degeneración macular relacionada con la edad, uveítis, y dolor por cáncer.

5 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen una reacción alérgica adversa o similar, tal como malestar gástrico, mareos y similares, administradas a un humano. Preferiblemente, como se utiliza en la presente, el término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia regulatoria del gobierno Federal o estatal o listado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en animales, y
10 más particularmente en humanos.

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

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se utiliza en la presente para significar una cantidad suficiente para reducir por al menos 15 por ciento, preferiblemente por al menos 50 por ciento, más preferiblemente por al menos 90 por ciento, y muy preferiblemente prevenir, un déficit clínicamente significativo en la actividad, función y respuesta del huésped. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente efectiva es suficiente para causar una
20 mejoría en una afección/síntoma clínicamente significativa en el huésped.

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

La presente divulgación incluye todos los compuestos isotópicamente etiquetados farmacéuticamente aceptables de la divulgación, es decir compuestos de la Fórmula (I), en donde uno o más átomos se remplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número de masa o masa atómica diferente del número de masa o masa atómica usualmente encontrado en la naturaleza.

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

Ciertos compuestos isotópicamente etiquetados de la Fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y fácil medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos, y por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato.

Los compuestos isotópicamente etiquetados de la Fórmula (I) se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando unos reactivos isotópicamente etiquetados apropiados en lugar del reactivo no etiquetado previamente empleado.

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

El Compuesto B1 se puede sintetizar, por ejemplo, como se describe en WO2007/084786.

El Compuesto B2 se puede sintetizar, por ejemplo, como se describe en WO2010/029082.

50 Ejemplos

Ejemplo 1

Las interacciones sinérgicas potenciales entre las combinaciones del Compuesto A y Compuesto B1 o B2 fueron evaluadas con relación al modelo de aditividad de Loewe utilizando el software CHALICE, vía una puntuación de

sinergia calculada de las diferencias entre los valores del modelo de Loewe y los observados a través de la matriz de respuesta. En resumen, se utilizaron 9 concentraciones de titulación que varían de 20 μM serialmente diluida tres veces para el Compuesto A y 10 μM serialmente diluida 3 veces para el Compuesto B1 o B2, incluyendo 0 μM . En una placa de 96 cavidades, los 9 puntos de concentración para cada agente se mezclaron en un formato de matriz, generando 81 combinaciones. Esta placa se utilizó para tratar células MDA-MB-453, y los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobogramas. Una explicación más detallada de la técnica y cálculo se puede encontrar en Lehar et al., *Nat. Biotechnol.* 2009, Julio; 27(7), 659-666.

Como se ilustra por la Figura 1, la matriz de inhibición muestra la inhibición actual observada por el ensayo de CTG a las concentraciones respectivas de los compuestos. La inhibición de Exceso de ADD muestra la inhibición de exceso observada durante la inhibición predicha por el modelo de aditividad de Loewe. Además de las matrices, uno puede utilizar isobogramas para observar la sinergia. El nivel de inhibición para cada isobograma se eligió manualmente para observar los mejores efectos sinérgicos. El isobograma se generó con las concentraciones del Compuesto A mostradas en el eje x y las concentraciones del Compuesto B1 o B2 mostradas en el eje y. Una línea recta que conecta las concentraciones del Compuesto A y el Compuesto B1 o B2 las cuales producen el nivel elegido de inhibición, representó las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las gráficas colocadas por debajo de la línea de aditividad (más inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas arriba de la línea de aditividad (menos inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento antagonistas.

Se observó interacción sinérgica para la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 O B2 en las células MDA-MB-453.

Ejemplo 2

Las interacciones sinérgicas potenciales entre las combinaciones del Compuesto A y Compuesto B1 o B2 fueron evaluadas con relación al modelo de aditividad de Loewe utilizando el software CHALICE, vía una puntuación de sinergia calculada de las diferencias entre los valores del modelo de Loewe y los observados a través de la matriz de respuesta. En resumen, se utilizaron 9 concentraciones de titulación que varían de 20 μM serialmente diluida tres veces para el Compuesto A y 20 μM serialmente diluida 3 veces para el Compuesto B1 o B2, incluyendo 0 μM . En una placa de 96 cavidades, los 9 puntos de concentración para cada agente se mezclaron en un formato de matriz, generando 81 combinaciones. Esta placa se utilizó para tratar células HCT-116 de cáncer de mama, y los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobogramas. Una explicación más detallada de la técnica y cálculo se puede encontrar en Lehar et al., *Nat. Biotechnol.* 2009, Julio; 27(7), 659-666.

Como se ilustra por la Figura 2, la matriz de inhibición muestra la inhibición actual observada por el ensayo de CTG a las concentraciones respectivas de los compuestos. La inhibición de Exceso de ADD muestra la inhibición de exceso observada durante la inhibición predicha por el modelo de aditividad de Loewe. Además de las matrices, uno puede utilizar isobogramas para observar la sinergia. El nivel de inhibición para cada isobograma se eligió manualmente para observar los mejores efectos sinérgicos. El isobograma se generó con las concentraciones del Compuesto A mostradas en el eje x y las concentraciones del Compuesto B1 o B2 mostradas en el eje y. Una línea recta que conecta las concentraciones del Compuesto A y el Compuesto B1 o B2 las cuales producen el nivel elegido de inhibición, representó las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las gráficas colocadas por debajo de la línea de aditividad (más inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas arriba de la línea de aditividad (menos inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento antagonistas.

Se observó interacción sinérgica para la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 o B2 en las células HCT-116.

Ejemplo 3

Las interacciones sinérgicas potenciales entre las combinaciones del Compuesto A y Compuesto B1 o B2 fueron evaluadas con relación al modelo de aditividad de Loewe utilizando el software CHALICE, vía una puntuación de sinergia calculada de las diferencias entre los valores del modelo de Loewe y los observados a través de la matriz de respuesta. En resumen, se utilizaron 9 concentraciones de titulación que varían de 20 μM serialmente diluida tres veces para el Compuesto A y 20 μM serialmente diluida 3 veces para el Compuesto B1 o B2, incluyendo 0 μM . En una placa de 96 cavidades, los 9 puntos de concentración para cada agente se mezclaron en un formato de matriz, generando 81 combinaciones. Esta placa se utilizó para tratar células MCF-7 de cáncer de mama positivo a ER, y los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobogramas. Una explicación más detallada de la técnica y cálculo se puede encontrar en Lehar et al., *Nat. Biotechnol.* 2009, Julio; 27(7), 659-666.

Como se ilustra por la Figura 3, la matriz de inhibición muestra la inhibición actual observada por el ensayo de BrdU a las concentraciones respectivas de los compuestos. La inhibición de Exceso de ADD muestra la inhibición de

- exceso observada durante la inhibición predicha por el modelo de aditividad de Loewe. Además de las matrices, uno puede utilizar isobogramas para observar la sinergia. El nivel de inhibición para cada isobograma se eligió manualmente para observar los mejores efectos sinérgicos. El isobograma se generó con las concentraciones del Compuesto A mostradas en el eje x y las concentraciones del Compuesto B1 o B2 mostradas en el eje y. Una línea recta que conecta las concentraciones del Compuesto A y el Compuesto B1 o B2 las cuales producen el nivel elegido de inhibición, representó las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las gráficas colocadas por debajo de la línea de aditividad (más inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas arriba de la línea de aditividad (menos inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento antagonistas.
- 5
- 10 Se observó interacción sinérgica para la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 o B2 en las células MCF-7.

Ejemplo 4

- Las interacciones sinérgicas potenciales entre las combinaciones del Compuesto A y Compuesto B2 fueron evaluadas con relación al modelo de aditividad de Loewe utilizando el software CHALICE, vía una puntuación de sinergia calculada de las diferencias entre los valores del modelo de Loewe y los observados a través de la matriz de respuesta. En resumen, se utilizaron 9 concentraciones de titulación que varían de 20 μM serialmente diluida tres veces para el Compuesto A y 20 μM serialmente diluida 3 veces para el Compuesto B2, incluyendo 0 μM . En una placa de 96 cavidades, los 9 puntos de concentración para cada agente se mezclaron en un formato de matriz, generando 81 combinaciones. Esta placa se utilizó para tratar células T47-D de cáncer de mama positivo a ER, y los valores de inhibición resultantes se utilizaron por el software CHALICE para generar matrices de Inhibición e Inhibición de Exceso de ADD, así como también los isobogramas. Una explicación más detallada de la técnica y cálculo se puede encontrar en Lehar et al., *Nat. Biotechnol.* 2009, Julio; 27(7), 659-666.
- 15
- 20

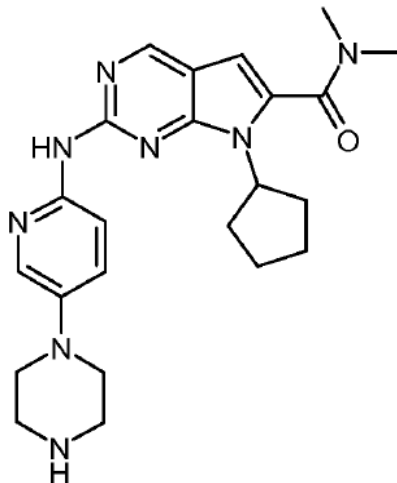
- Como se ilustra por la Figura 4, la matriz de inhibición muestra la inhibición actual observada por el ensayo de BrdU a las concentraciones respectivas de los compuestos. La inhibición de Exceso de ADD muestra la inhibición de exceso observada durante la inhibición predicha por el modelo de aditividad de Loewe. Además de las matrices, uno puede utilizar isobogramas para observar la sinergia. El nivel de inhibición para cada isobograma se eligió manualmente para observar los mejores efectos sinérgicos. El isobograma se generó con las concentraciones del Compuesto A mostradas en el eje x y las concentraciones del Compuesto B2 mostradas en el eje y. Una línea recta que conecta las concentraciones del Compuesto A y el Compuesto B2 las cuales producen el nivel elegido de inhibición, representó las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las gráficas colocadas por debajo de la línea de aditividad (más inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas arriba de la línea de aditividad (menos inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento antagonistas.
- 25
- 30

Se observó interacción sinérgica para la combinación del Compuesto A y Compuesto B2 en las células T47-D.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación, que comprende

un primer agente que es un inhibidor de quinasa 4 dependiente de ciclina o quinasa 6 dependiente de ciclina (CDK4/6), en donde dicho primer agente es el Compuesto A descrito por la Fórmula A:



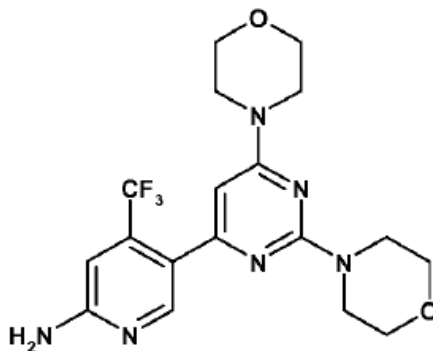
5

Fórmula A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

y un segundo agente que es un inhibidor de PI3Quinasa, en donde dicho segundo agente es

(i) Compuesto B1 descrito por la Fórmula B1

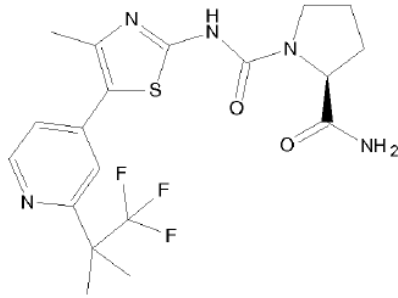


Fórmula B1,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o

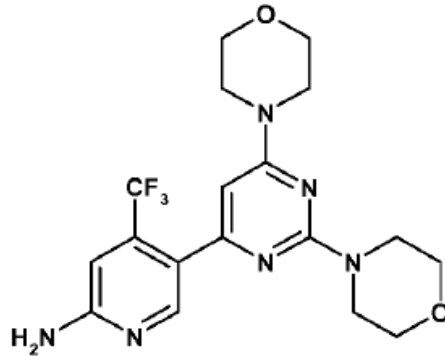
(ii) Compuesto B2 descrito por la Fórmula B2



Fórmula B2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo agente es el Compuesto B1 descrito por la Fórmula B1:

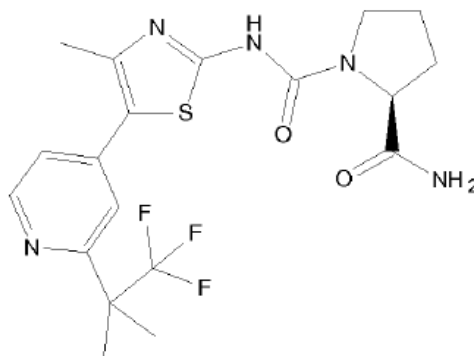


Fórmula B1

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo agente es el Compuesto B2 descrito por la Fórmula B2:



Fórmula B2

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento del cáncer.

5. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

15 6. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de mama, linfoma de células de manto, cáncer pulmonar, melanoma, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer de endometrio, cáncer de cabeza y cuello, sarcomas, mieloma múltiple, leucemia, cáncer del tracto urinario, carcinoma

de células renales, cáncer gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer cervical, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer rabdoide, cáncer de próstata o cáncer de ovarios.

7. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer es cáncer pancreático, cáncer de mama, o linfoma de células de manto.

5 8. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es un linfoma.

9. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de mama.

10. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama positivo a ER.

10 11. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama positivo a Her2.

12. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer de mama es cáncer de mama mutado por PI3K.

13. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 2 para uso en el tratamiento del cáncer de mama.

14. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 3 para uso en el tratamiento del cáncer de mama.

15

MDA-MB-453

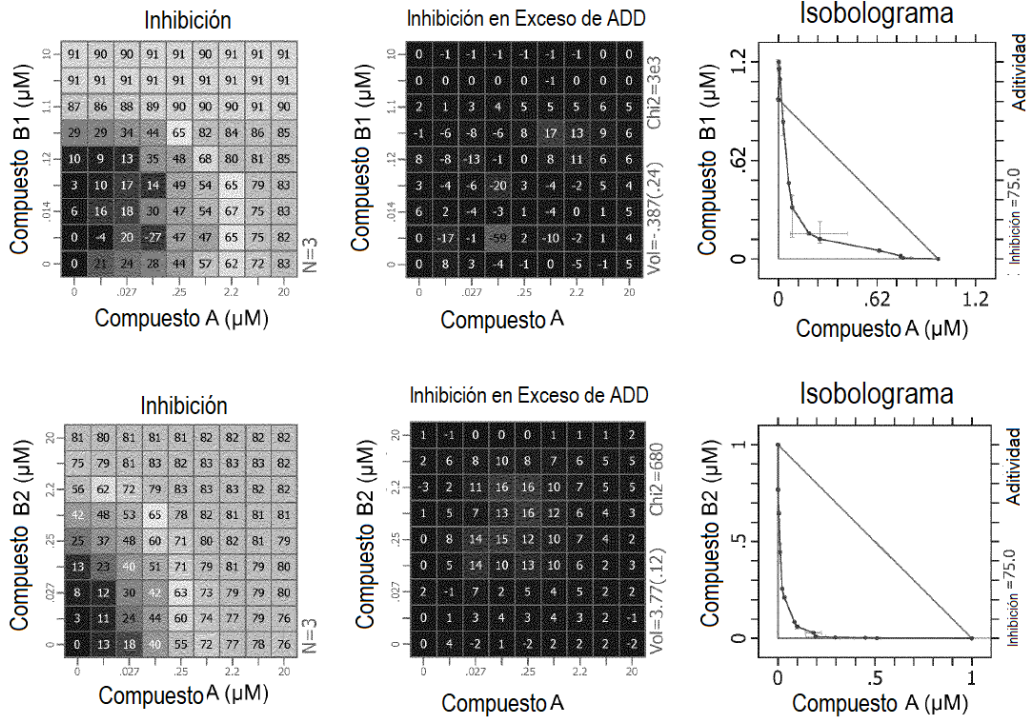


Figura 1

HCT-116

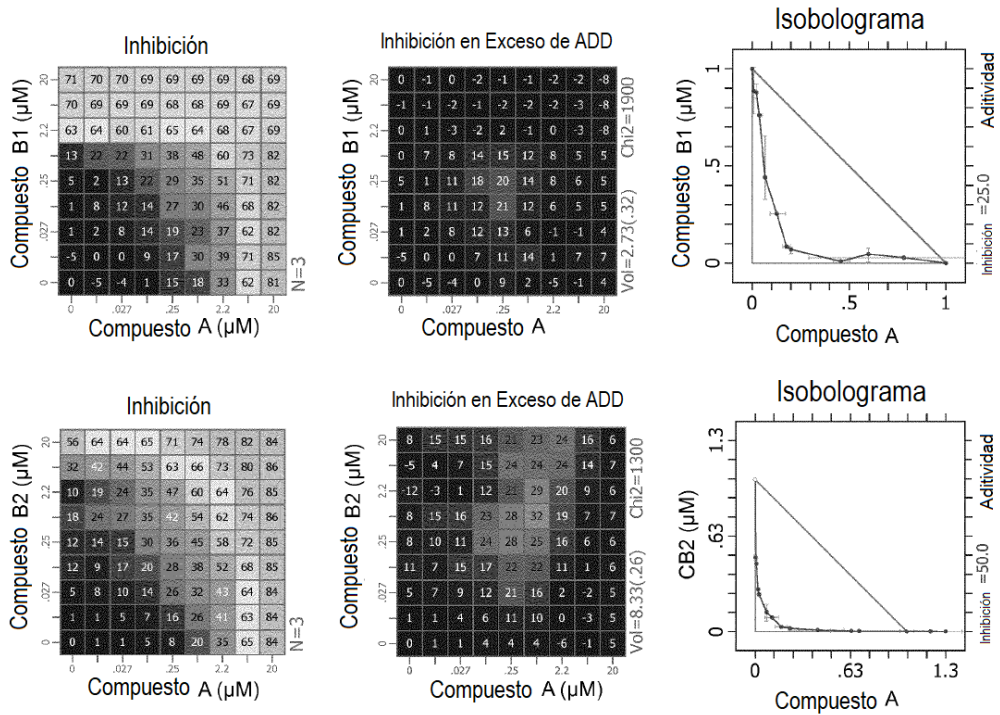


Figura 2

MCF-7

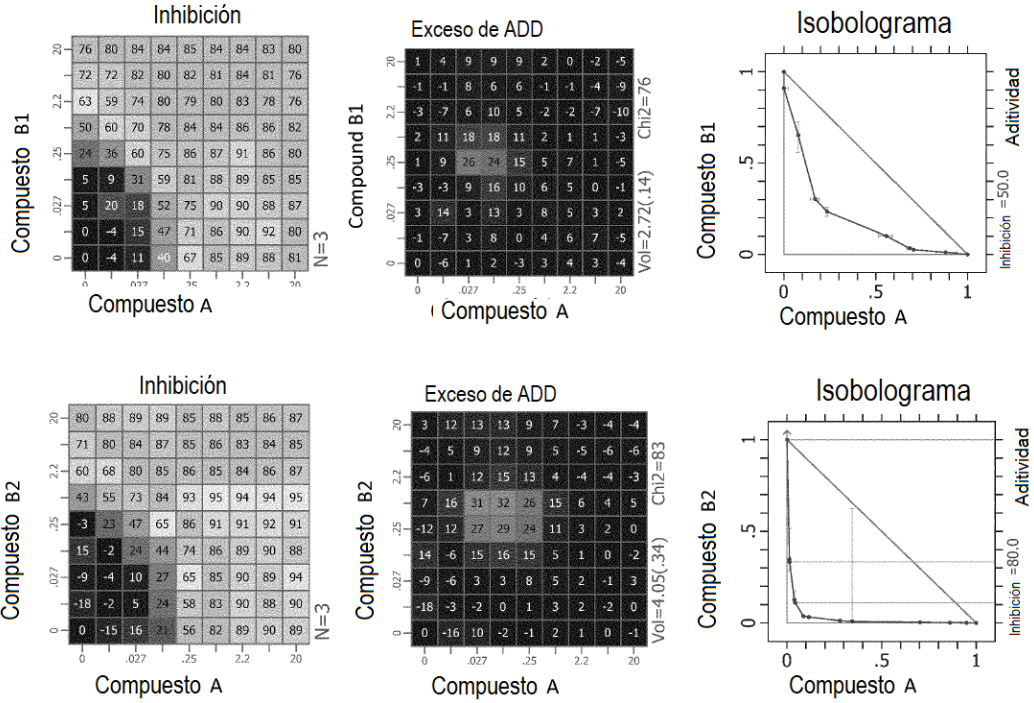


Figura 3

T47-D

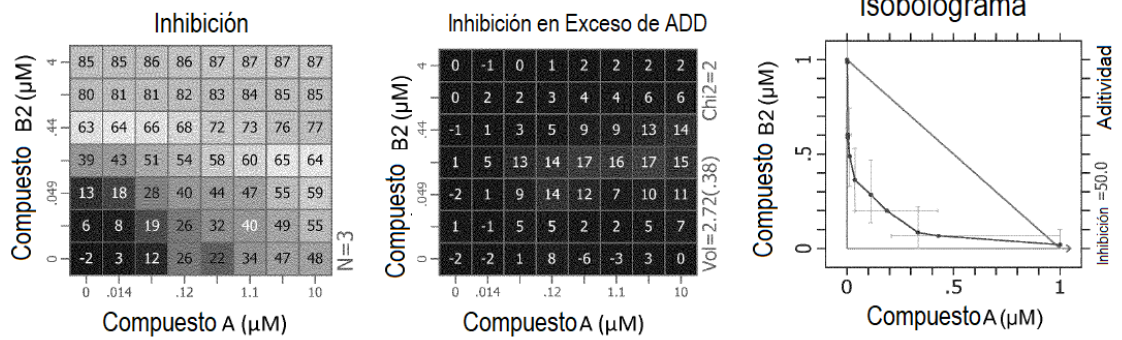


Figura 4