(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 794 498**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4439	(2006.01)	*A61K 38/09*	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	*A61K 9/00*	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 35/04	(2006.01)		
A61P 5/28	(2006.01)		
A61P 17/14	(2006.01)		
A61K 47/10	(2007.01)		
A61K 47/34	(2007.01)		
A61K 47/44	(2007.01)		
A61K 9/48	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2014** **PCT/US2014/010777**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014** **WO14113260**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2014** **E 14701865 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020** **EP 2945628**

(54) Título: **Modulador de receptor de andrógeno en combinación con acetato de abiraterona y prednisona para tratar el cáncer de próstata**

(30) Prioridad:

15.01.2013 US 201361752842 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2020

(73) Titular/es:

ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
10990 Wilshire Blvd. Suite 300
Los Angeles, CA 90024, US

(72) Inventor/es:

CHEN, ISAN;
HAGER, JEFFREY H.;
MANEVAL, EDNA CHOW;
HERBERT, MARK R. y
SMITH, NICHOLAS D.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 794 498 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

Modulador de receptor de andrógeno en combinación con acetato de abiraterona y prednisona para tratar el cáncer de próstata

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere al modulador de receptor de andrógeno 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del cáncer de próstata como se describe en las reivindicaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo, como se describe en las reivindicaciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Rathkopf, D. E et al., (Journal of Clinical Oncology 20 de mayo 2012 vol. 30, nº 15 supl. 1) describe un estudio de fase II del inhibidor de señales de andrógeno ARN-509 en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).

Rathkopf, D. E et al., (Journal of Clinical Oncology 10 de febrero 2012 vol. 30, nº 5 supl. 1) describe un estudio de seguridad y farmacocinético (PK) de fase I/II de ARN-509 en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastático (mCRPC).

Rathkopf, D. E et al., (Journal of Clinical Oncology 20 de mayo 2011 vol. 29, nº 15 supl. 1) describe un estudio de seguridad, farmacocinético y de prueba de concepto de fase I/II primero en humanos de etiqueta abierta de ARN-509 en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración avanzado progresivo (CRPC).

Rathkopf, D. E et al., (Journal of Clinical Oncology 30 de mayo 2012 vol. 30, supl. abstr. 4549) describe un estudio de fase I del inhibidor de señales de andrógeno ARN-509 en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastático (mCRPC).

Smith, M. R et al., (Annals of Oncology 1 de sep, vol. 23, nº supl. 9) describe ARN-509 en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración no metastático de alto riesgo.

Clegg, N. J et al., (Cancer research 15 de marzo 2012 vol. 72, nº 6 páginas 1494-1503) describe ARN-509 como antiandrógeno para el tratamiento del cáncer de próstata.

US 2011/003839 A1 describe moduladores de receptor de andrógeno para el tratamiento del cáncer de próstata y enfermedades asociadas al receptor de andrógeno.

US 2010/190991 A1 describe la síntesis de tiohidantoínas.

WO 2014/052237 A1 describe anti-andrógenos para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración no metastático.

WO 2013/152342 A1 describe inhibidores mTOR anti-cáncer y combinaciones anti-andrógeno para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración no metastático.

WO 2012/142208 A1 describe inhibidores bifuncionales AKR1C3/moduladores de receptor de andrógeno y métodos de uso de los mismos.

WO 2012/145330 A1 describe compuestos de fluorencia-9-bisfenol y métodos para el uso de los mismos.

WO 2013/184681 A1 describe formas cristalinas de una modulación de receptor de andrógeno.

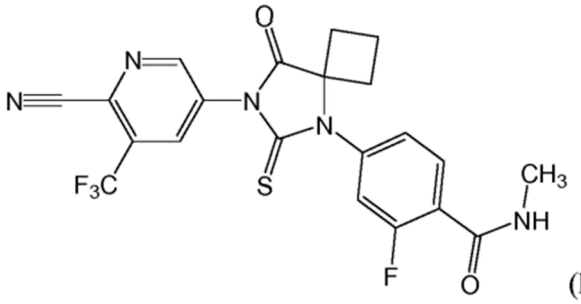
WO 2013/066440 A1 describe el tratamiento del cáncer de mama.

El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora de la transcripción activada por ligando que media la inducción de una variedad de efectos biológicos a través de su interacción con los andrógenos endógenos. Los andrógenos endógenos incluyen esteroides como la testosterona y la dihidrotestosterona. La testosterona se convierte en dihidrotestosterona por la enzima 5 alfa-reductasa en muchos tejidos.

Las acciones de los andrógenos con receptores de andrógenos se han implicado en una serie de enfermedades o afecciones, como cáncer de próstata, cáncer de mama, hirsutismo dependiente de andrógenos, alopecia androgénica, fibromas uterinos, leiomioma, carcinoma endometrial o endometriosis. El modulador del receptor de andrógenos 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se utiliza en el tratamiento de estas enfermedades o afecciones en las que los receptores de andrógenos desempeñan un papel.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona un compuesto de fórmula (**1**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratar cáncer de próstata resistente a castración metastático, cáncer de próstata resistente a castración no metastático, cáncer de próstata sensible a castración metastático, cáncer de próstata sensible a castración no metastático o cáncer de próstata localizado de alto riesgo en un paciente humano varón, comprendiendo la administración oral del compuesto de Fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

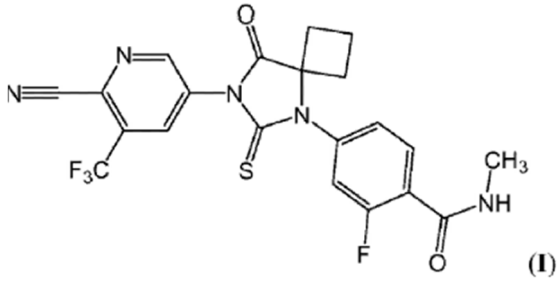


(I)

a un paciente humano varón que necesite dicho tratamiento a una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día, en combinación con acetato de abiraterona y prednisona.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en la composición en un intervalo de 30 mg a 480 mg;



(I)

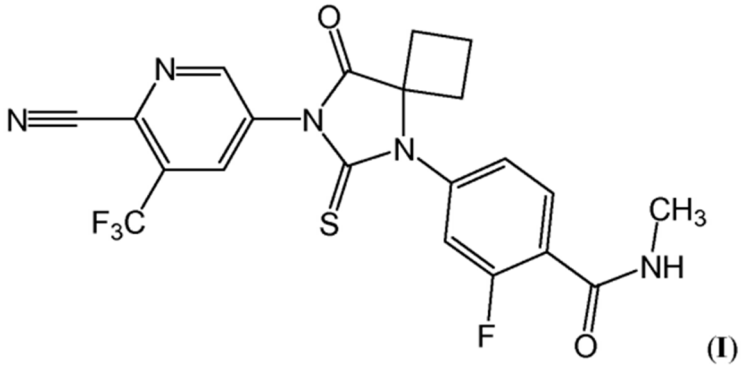
(b) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable;

(c) acetato de abiraterona; y

(d) prednisona para uso en un método de tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo en un paciente humano varón

En un aspecto, se describe en el presente documento el compuesto de fórmula (1) para uso como se describe en las reivindicaciones en un método para tratar el cáncer de próstata avanzado en un ser humano varón que comprende administrar 4-[7- (6-ciano-5- trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para el ser humano varón con cáncer de próstata avanzado. En algunas realizaciones, la próstata avanzada es cáncer de próstata sensible a la castración del cáncer, cáncer de próstata resistente a la castración o cáncer de próstata localizado de alto riesgo. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata resistente a la castración es cáncer de próstata resistente a la castración metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico es cáncer de próstata resistente a la castración metastásico ingenuo quimioterapéutico o cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratado con acetato de post-abiraterona.

4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida puede estar representada por la estructura de Fórmula (**I**), y puede usarse o estar disponible como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



(I)

En un aspecto, se describe en el presente documento el compuesto de fórmula (1) para uso como se describe en las reivindicaciones en un método para disminuir los niveles de antígeno prostático específico en un ser humano varón con cáncer de próstata avanzado que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida a una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para el ser humano varón con cáncer de próstata sensible a la castración, cáncer de próstata resistente a la castración o cáncer de próstata localizado de alto riesgo. En algunas actuaciones, los niveles de antígeno prostático específico en el ser humano varón disminuyen al menos un 50% desde el inicio después de 3 meses de administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en un programa de dosificación diaria continua.

En un aspecto, se describe aquí el compuesto de fórmula (1) para uso como se describe en las reivindicaciones en un método para aumentar la supervivencia libre de metástasis (MFS) en un ser humano varón con cáncer de próstata avanzado que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para el ser humano varón con cáncer de próstata avanzado. En otro aspecto, se describe en el presente documento un método para proporcionar beneficios de supervivencia a un ser humano varón con cáncer de próstata avanzado que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para el ser humano varón con cáncer de próstata avanzado. En otro aspecto más, se describe en el presente documento el compuesto de fórmula (1) para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en un método para proporcionar un retraso en los síntomas relacionados con la progresión de la enfermedad en un ser humano varón con cáncer de próstata avanzado que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8 -oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para el ser humano varón con cancer de prostata avanzado. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata avanzado es cáncer de próstata sensible a la castración, cáncer de próstata resistente a la castración o cáncer de próstata localizado de alto riesgo. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata resistente a la castración es cáncer de próstata resistente a la castración metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico es cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia o cáncer de próstata resistente a la castración metastásico tratado con acetato de post-abiraterona.

En un aspecto de la presente descripción, se describe en el presente documento un método para tratar cáncer de mama, hirsutismo dependiente de andrógenos, alopecia androgénica, fibromas uterinos, leiomioma, carcinoma endometrial o endometriosis en un ser humano que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para un humano con cáncer de mama, hirsutismo dependiente de andrógenos, alopecia androgénica, fibromas uterinos, leiomioma, carcinoma endometrial o endometriosis.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano en forma de cápsulas de gel blando.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano en forma de cápsulas de gel blando a una dosis de aproximadamente 180 mg por día a aproximadamente 480 mg por día.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano en forma de cápsulas de gel blando a una dosis de aproximadamente 180 mg por día, aproximadamente 240 mg por día, aproximadamente 300 mg por día, aproximadamente 390 mg por día, o aproximadamente 480 mg por día. día.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-

fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano en forma de cápsulas de gel blando a una dosis de aproximadamente 240 mg por día.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano en un horario de dosificación diaria continua.

En otro aspecto más, se describe en el presente documento el compuesto de fórmula (1) para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en un método para tratar el cáncer de próstata en un ser humano varón que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para un ser humano varón con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo en combinación con un inhibidor de CYP17. En algunas realizaciones, el método para tratar el cáncer de próstata comprende además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina al ser humano varón. El inhibidor de CYP17 es acetato de abiraterona (Zytiga). En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral a una dosis de aproximadamente 120 mg por día a aproximadamente 240 mg por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral a una dosis de aproximadamente 240 mg por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral en forma de cápsula de gelatina blanda. El inhibidor de CYP17 es acetato de abiraterona (Zytiga). En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona (Zytiga) se administra a una dosis de aproximadamente 500 mg por día a aproximadamente 1000 mg por día. En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona (Zytiga) se administra a una dosis de aproximadamente 1000 mg por día. El acetato de abiraterona se administra en combinación con prednisona. En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona se administra una vez al día y la prednisona se administra dos veces al día.

En un aspecto, se describe en el presente documento el compuesto de fórmula (1) para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en un método para tratar el cáncer de próstata en un ser humano varón que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para un ser humano varón con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo en combinación con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) también se conoce como hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

En algunas realizaciones, el agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina es Lupron, Zoladex (Goserelin), Degarelix, Ozarelix, ABT-620 (Elagolix), TAK-385 (Relugolix), EP-100 o KLH-2109. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral a una dosis de aproximadamente 120 mg por día a aproximadamente 240 mg por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral a una dosis de aproximadamente 240 mg por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral en forma de cápsula de gelatina blanda. En algunas realizaciones, el agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina es Lupron. En algunas realizaciones, Lupron se administra como una inyección de depósito a una dosis de aproximadamente 7,5 mg cada 4 semanas, o 22,5 mg cada 3 meses, o aproximadamente 30 mg cada 4 meses, o aproximadamente 45 mg cada 6 meses. En algunas realizaciones, el agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina es Zoladex (Goserelin). En algunas realizaciones, Zoladex (Goserelin) se administra como un implante subcutáneo a una dosis de aproximadamente 3,6 mg cada 4 semanas o aproximadamente 10,8 mg cada 12 semanas. En algunas realizaciones, el agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina es Degarelix. En algunas realizaciones, Degarelix se administra como una inyección subcutánea a una dosis de aproximadamente 240 mg seguido de aproximadamente 80 mg administrados cada 4 semanas.

En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica como se ha descrito en las reivindicaciones que comprende una solución no acuosa, a base de lípidos, de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una cápsula de gelatina blanda. En algunas realizaciones, la solución no acuosa, a base de lípidos, de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida comprende: 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, vitamina E d-α-tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato NF (Vitamina E TPGS), polietilenglicol 400 NF/EP (PEG 400), monocaprilocaprato de glicerol EP y macroglicéridos de capilocaproilo EP/NF. En algunas realizaciones, la solución no acuosa, a base de lípidos, de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida comprende aproximadamente el 3% de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-

fluoro-N-metilbenzamida. En algunas realizaciones, la cubierta de la cápsula de gelatina blanda comprende gelatina NF/EP, una mezcla de sorbitol/glicerina 50:50 USP/EP y agua purificada USP/EP. En algunas realizaciones, una dosis unitaria única de la composición farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida.

En cualquiera de las formas de realización descritas en el presente documento, el tratamiento comprende opcionalmente además la administración de un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). En algunas realizaciones, el agonista o antagonista de GnRH es leuprolida, buserelina, nafarelina, histrelina, goserelina o deslorelina.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados, la cantidad efectiva de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano varón.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados, la cantidad efectiva de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra (i) una vez al día; o (ii) varias veces en el transcurso de un día. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-La 2-fluoro-N-metilbenzamida se administra una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra cada dos días, dos veces a la semana, una vez a la semana o cada dos semanas.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados, la cantidad efectiva de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra de forma continua o intermitente. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-La 2-fluoro-N-metilbenzamida se administra de forma continua. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra diariamente.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano en un horario de dosificación diaria continua.

En algunas realizaciones, se describe en este documento el compuesto de fórmula (1) para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer dependiente de hormonas. En algunas realizaciones, el cáncer dependiente de hormonas es un cáncer dependiente del receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata avanzado. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata resistente a hormonas. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata sensible a la castración. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata resistente a la castración. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata localizado de alto riesgo. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama positivo para el receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, el método para tratar el cáncer comprende además administrar al mamífero al menos un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente anticancerígeno. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se selecciona de: inhibidores de TORC, inhibidores de PI3K, inhibidores de CYP17, agonistas o antagonistas de GNRH, agentes osteoprotectores, inhibidores de Syk; Inhibidores RANKL, inhibidores MET, inhibidores VEGFR, inhibidores EGFR, FGFR, inhibidores MEK, inhibidores Src, inhibidores AKT, inhibidores RAF, inhibidores CDK4, inhibidores CDK6, inhibidores mTOR; y anticuerpos (p. ej., rituxan), corticosteroides, agentes antieméticos, analgésicos, taxanos, inhibidores de tubulina, antiinflamatorios, inhibidores de HSP90, inhibidores de desacetilasa de histona (HDAC) o cualquier otro agente quimioterapéutico.

En otro aspecto de la divulgación, artículos de fabricación, que incluyen material de embalaje, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida dentro del material de empaque, y una etiqueta que indica que la 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida o composición de la misma, o sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, se usa para reducir, disminuir o eliminar los efectos de los receptores de andrógenos, o para el tratamiento, se proporciona prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de una reducción o eliminación de la actividad del receptor de andrógenos. En algunas realizaciones, tales enfermedades o afecciones incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico, riesgo de cáncer de próstata localizado, cáncer de mama, hirsutismo dependiente de andrógenos, alopecia androgénica, fibromas uterinos, leiomioma, carcinoma endometrial o endometriosis.

Otros objetos, características y ventajas del compuesto, métodos y composiciones descritas en este documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan solo a modo de ilustración.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El receptor de andrógenos (AR) es miembro de la superfamilia de esteroides y receptores nucleares. Entre esta gran familia de proteínas, solo se conocen cinco receptores de esteroides vertebrados e incluyen el receptor de andrógenos, el receptor de estrógenos, el receptor de progesterona, el receptor de glucocorticoides y el receptor de mineralocorticoides. AR es una proteína soluble que funciona como un factor transcripcional intracelular. La función AR está regulada por la unión de andrógenos, que inicia cambios conformacionales secuenciales del receptor que afectan las interacciones receptor-proteína y las interacciones receptor-ADN.

La AR se expresa principalmente en los tejidos diana de andrógenos, como la próstata, el músculo esquelético, el hígado y el sistema nervioso central (SNC), con el nivel de expresión más alto observado en la próstata, la glándula suprarrenal y el epidídimo. La AR puede activarse mediante la unión de andrógenos endógenos, incluida la testosterona y la 5α-dihidrotestosterona (5α-DHT).

El receptor de andrógenos (AR), ubicado en Xq11-12, es un receptor nuclear de 110 kD que, tras la activación por andrógenos, media la transcripción de genes diana que modulan el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales de la próstata. Similarmente a los otros receptores de esteroides, la AR no unida se localiza principalmente en el citoplasma y se asocia con un complejo de proteínas de choque térmico (HSP) a través de interacciones con el dominio de unión al ligando. Al unirse al agonista, el AR pasa por una serie de cambios conformacionales: las proteínas de choque térmico se disocian del AR, y el AR transformado se somete a dimerización, fosforilación y translocación al núcleo, que está mediado por la señal de localización nuclear. El receptor translocado luego se une al elemento de respuesta a andrógenos (ARE), que se caracteriza por la secuencia consenso de medio sitio de seis nucleótidos 5'-TGTTCT-3' espaciado por tres nucleótidos aleatorios y se encuentra en la región promotora o potenciadora de dianas de gen AR. El reclutamiento de otros correguladores de la transcripción (incluidos los coactivadores y correpresores) y la maquinaria transcripcional asegura además la transactivación de la expresión génica regulada por AR. Todos estos procesos son iniciados por los cambios conformacionales inducidos por el ligando en el dominio de unión al ligando.

La señalización AR es crucial para el desarrollo y mantenimiento de los órganos reproductores masculinos, incluida la glándula prostática, ya que los machos genéticos que albergan la pérdida de la función de las mutaciones AR y los ratones diseñados con defectos AR no desarrollan próstata ni cáncer de próstata. Esta dependencia de las células prostáticas de la señalización de AR continúa incluso tras la transformación neoplásica. El agotamiento de andrógenos (como el uso de agonistas de GnRH) continúa siendo la base del tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, el agotamiento de andrógenos suele ser efectivo durante un tiempo limitado y el cáncer de próstata evoluciona para recuperar la capacidad de crecer a pesar de los bajos niveles de andrógenos circulantes. El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) es un fenotipo letal y casi todos los pacientes morirán de cáncer de próstata. Curiosamente, aunque una pequeña minoría de CRPC omite el requisito de señalización de AR, la gran mayoría de CRPC, aunque con frecuencia se denomina "cáncer de próstata independiente de andrógenos" o "cáncer de próstata refractario a hormonas", conserva su dependencia del linaje de la señalización de AR.

El cáncer de próstata es la segunda causa más común de muerte por cáncer en hombres en los EE.UU., y aproximadamente uno de cada seis hombres estadounidenses serán diagnosticados con la enfermedad durante su vida. El tratamiento destinado a erradicar el tumor no tiene éxito en el 30% de los hombres, que desarrollan una enfermedad recurrente que generalmente se manifiesta primero como un aumento en el antígeno prostático específico (APE) en plasma y luego se extiende a sitios distantes. Dado que las células de cáncer de próstata dependen del receptor de andrógenos (AR) para su proliferación y supervivencia, estos hombres son tratados con agentes que bloquean la producción de testosterona (por ejemplo, agonistas de GnRH), solos o en combinación con antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida), que antagonizan el efecto de cualquier testosterona residual en AR. El enfoque es efectivo como lo demuestra una caída en el PSA y la regresión del tumor visible (si está presente) en algunos pacientes; sin embargo, esto es seguido por un nuevo crecimiento como un cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) al cual la mayoría de los pacientes eventualmente sucumben. Estudios recientes sobre la base molecular de CRPC han demostrado que CRPC sigue dependiendo de la señalización de AR y que un mecanismo clave de resistencia adquirida es un nivel elevado de proteína AR (*Nat. Med,* 2004, 10, 33-39). Los agentes de direccionamiento AR con actividad en el cáncer de próstata sensible a la castración y resistente a la castración son muy prometedores para tratar esta enfermedad letal.

El curso del cáncer de próstata desde el diagnóstico hasta la muerte se clasifica mejor como una serie de estados clínicos basados en la extensión de la enfermedad, el estado hormonal y la ausencia o presencia de metástasis detectables: enfermedad localizada, niveles crecientes de antígeno prostático específico (PSA) radioterapia o cirugía sin metástasis detectables, y metástasis clínicas en estado no castrado o castrado. Aunque la cirugía, la radiación o una combinación de ambas pueden ser curativas para pacientes con enfermedad localizada, una proporción

significativa de estos pacientes tienen enfermedad recurrente, como lo demuestra un nivel creciente de PSA, que puede conducir al desarrollo de metástasis, especialmente en el grupo de alto riesgo: una transición al fenotipo letal de la enfermedad.

El agotamiento de andrógenos es el tratamiento estándar con un resultado generalmente predecible: disminución del PSA, un período de estabilidad en donde el tumor no prolifera, seguido de un aumento del PSA y un nuevo crecimiento como enfermedad resistente a la castración. Los estudios de perfiles moleculares de los cánceres de próstata resistentes a la castración muestran comúnmente una mayor expresión del receptor de andrógenos (AR), que puede ocurrir a través de la amplificación del gen AR u otros mecanismos.

Los antiandrógenos son útiles para el tratamiento del cáncer de próstata durante sus primeras etapas. Sin embargo, el cáncer de próstata a menudo avanza a un estado "resistente a las hormonas" en donde la enfermedad progresa en presencia de una ablación androgénica continua o terapia antiandrógena. También se han informado casos de síndrome de abstinencia antiandrogénica después de un tratamiento prolongado con antiandrógenos. El síndrome de abstinencia de antiandrógenos se observa comúnmente clínicamente y se define en términos de la regresión tumoral o el alivio sintomático observado al finalizar la terapia antiandrogénica. Las mutaciones AR que resultan en la promiscuidad del receptor y la capacidad de estos antiandrógenos para exhibir actividad agonista podrían explicar al menos parcialmente este fenómeno. Por ejemplo, la hidroxiflutamida y la bicalutamida actúan como agonistas de AR en mutantes de AR T877A y W741L/W741C, respectivamente.

En el contexto de las células de cáncer de próstata que se hicieron resistentes a la castración mediante la sobreexpresión de AR, se ha demostrado que ciertos compuestos antiandrógenos, como la bicalutamida, tienen un perfil mixto de antagonista/agonista (Science, 2009 8 de mayo; 324 (5928): 787-90). Esta actividad agonista ayuda a explicar una observación clínica, llamado síndrome de abstinencia antiandrogénica, por la cual aproximadamente el 30% de los hombres que progresan con antagonistas de AR experimentan una disminución en el PSA en suero cuando se suspende la terapia (*J Clin Oncol,* 1993. 11 (8): p. 1566-72).

Etapas del cáncer de próstata

En las primeras etapas del cáncer de próstata, el cáncer se localiza en la próstata. En estas primeras etapas, el tratamiento generalmente implica la extirpación quirúrgica de la próstata o la radioterapia a la próstata u observación solo sin terapia de intervención activa en algunos pacientes. En las primeras etapas donde el cáncer de próstata se localiza y requiere intervención, la cirugía o la radioterapia son curativas al erradicar las células cancerosas. Alrededor del 30% de las veces estos procedimientos fallan, y el cáncer de próstata continúa progresando, como lo demuestra típicamente un nivel de PSA en aumento. Se dice que los hombres cuyo cáncer de próstata ha progresado después de estas estrategias de tratamiento temprano tienen cáncer de próstata avanzado o recurrente.

Debido a que las células de cáncer de próstata dependen del receptor de andrógenos (AR) para su proliferación y supervivencia, los hombres con cáncer de próstata avanzado son tratados con agentes que bloquean la producción de testosterona (p. ej., agonistas de GnRH), solos o en combinación con antiandrógenos (p. ej., bicalutamida), que antagonizan el efecto de cualquier testosterona residual en AR. Estos tratamientos reducen los niveles séricos de testosterona a castración, lo que generalmente ralentiza la progresión de la enfermedad por un período de tiempo. El enfoque es efectivo como lo demuestra una caída en el PSA y la regresión de los tumores visibles en algunos pacientes. Eventualmente, sin embargo, esto es seguido por un nuevo crecimiento conocido como cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), al cual eventualmente sucumbe la mayoría de los pacientes.

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) se clasifica como no metastásico o metastásico, dependiendo de si el cáncer de próstata se ha sometido a metástasis a otras partes del cuerpo o no.

En algunas realizaciones, antes del tratamiento con un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida) los hombres con CRPC no metastásico se caracterizan por tener lo siguiente:

1. Adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente, con alto riesgo de desarrollar metástasis.
2. Cáncer de próstata resistente a la castración demostrado durante la terapia de privación continua de andrógenos (ADT)/post orquiectomía. Por ejemplo, definido como 3 aumentos consecutivos de PSA, con 1 semana de diferencia, lo que resulta en dos aumentos del 50% sobre el nadir, con el último PSA > 2 ng/mL, con niveles castrados de testosterona (< 50 ng/dL [1,72 nmol/L]).
3. Ausencia de metástasis a distancia mediante gammagrafía ósea, tomografía computarizada o resonancia magnética.

En algunas realizaciones, antes del tratamiento con un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida) los hombres con CRPC metastásico se caracterizan por tener lo siguiente:

1. Adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente, con enfermedad metastásica progresiva basada en PSA o evidencia radiográfica de progresión en exploración ósea, tomografía computarizada o resonancia magnética.
2. Cáncer de próstata resistente a la castración demostrado durante la terapia de privación continua de andrógenos (ADT)/post orquiectomía. Por ejemplo, definido como 3 aumentos consecutivos de PSA, con 1 semana de diferencia, lo que resulta en dos aumentos del 50% sobre el nadir, con el último PSA > 2 ng/mL, con niveles castrados de testosterona (< 50 ng/dL [1,72 nmol/L]).

En algunas realizaciones, antes del tratamiento con un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida) los hombres con CRPC metastásico tratado con acetato de post-abiraterona se caracterizan por tener lo siguiente:

1. Adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente, con enfermedad metastásica progresiva basada en PSA o evidencia radiográfica de progresión en hueso, tomografía computarizada o resonancia magnética, después de al menos 6 meses de tratamiento con acetato de abiraterona
2. Cáncer de próstata resistente a la castración demostrado durante la terapia de privación continua de andrógenos (ADT)/post orquiectomía. Por ejemplo, definido como 3 aumentos consecutivos de PSA, con 1 semana de diferencia, lo que resulta en dos aumentos del 50% sobre el nadir, con el último PSA > 2 ng/mL, con niveles castrados de testosterona (< 50 ng/dL [1,72 nmol/L]).

En algunas realizaciones, antes del tratamiento con un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida) los hombres con cáncer de próstata sensible a la castración metastásico se caracterizan por tener lo siguiente:

1. Adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente, con enfermedad metastásica basada en evidencia radiográfica en gammagrafía ósea, tomografía computarizada o resonancia magnética.
2. Cáncer de próstata que todavía responde a la terapia de privación de andrógenos (ADT).

En algunas realizaciones, antes del tratamiento con un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida) los hombres con cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico se caracterizan por tener lo siguiente:

1. Adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente, con alto riesgo de desarrollar metástasis.
2. Ausencia de metástasis a distancia mediante gammagrafía ósea, tomografía computarizada o resonancia magnética.
3. Cáncer de próstata que todavía responde a la terapia de privación de andrógenos (ADT).

En algunas realizaciones, antes del tratamiento con un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida) los hombres con cáncer de próstata localizado de alto riesgo se caracterizan por tener lo siguiente:

1. Ausencia de metástasis a distancia mediante gammagrafía ósea, tomografía computarizada o resonancia magnética.
2. Cáncer de próstata local-regional que tiene un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad después del tratamiento local con cirugía o radioterapia.

Antiandrógenos

Como se usa en el presente documento, el término "antiandrógenos" se refiere a un grupo de compuestos antagonistas de los receptores hormonales que son capaces de prevenir o inhibir los efectos biológicos de los andrógenos en los tejidos normalmente sensibles en el cuerpo. En algunas realizaciones, un antiandrógeno es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, un antiandrógeno es un antagonista de AR. En algunas realizaciones, un antiandrógeno es un antagonista completo de AR. En algunas realizaciones, un antiandrógeno es un antiandrógeno de primera generación. En algunas realizaciones, un antiandrógeno es un antiandrógeno de segunda generación.

Como se usa en el presente documento, el término "antagonista de AR" o "inhibidor de AR" se usa indistintamente en el presente documento y se refiere a un agente que inhibe o reduce al menos una actividad de un polipéptido de AR. Las actividades de AR ejemplares incluyen, pero no se limitan a, unión de coactivador, unión de ADN, unión de ligando o translocación nuclear.

Como se usa en el presente documento, un "antagonista completo" se refiere a un antagonista que, a una concentración efectiva, esencialmente inhibe completamente la actividad de un polipéptido AR. Como se usa en el presente documento, un "antagonista parcial" se refiere a un antagonista que es capaz de inhibir parcialmente una actividad de un polipéptido AR, pero que, incluso a una concentración más alta, no es un antagonista completo. Por “esencialmente completo” se entiende al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos

aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o más inhibición de la actividad de un polipéptido AR.

Como se usa en el presente documento, el término "antiandrógeno de primera generación" se refiere a un agente que exhibe actividad antagonista contra un polipéptido AR de tipo silvestre. Sin embargo, los antiandrógenos de primera generación difieren de los antiandrógenos de segunda generación en que los antiandrógenos de primera generación pueden actuar potencialmente como agonistas en los cánceres de próstata resistentes a la castración (CRPC). Los ejemplos de antiandrógenos de primera generación incluyen, entre otros, flutamida, nilutamida y bicalutamida.

Como se usa en el presente documento, el término "antiandrógeno de segunda generación" se refiere a un agente que exhibe actividad antagonista completa contra un polipéptido AR de tipo silvestre. Los antiandrógenos de segunda generación difieren de los antiandrógenos de primera generación en que los antiandrógenos de segunda generación actúan como antagonistas completos en las células que expresan niveles elevados de AR, como por ejemplo, en los cánceres de próstata resistentes a la castración (CRPC). Los ejemplos de antiandrógenos de segunda generación incluyen 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (también conocida como ARN-509; CAS Nº 956104-40-8); 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometilo)fenilo)-5,5-dimetilo-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida (también conocido como MDV3100 o enzalutamida; no CAS: 915087-33-1) y RD162 (CAS Nº 915087-27-3). En algunas realizaciones, un antiandrógeno de segunda generación se une a un polipéptido AR en o cerca del sitio de unión al ligando del polipéptido AR.

En algunas realizaciones, un antiandrógeno contemplado en los métodos descritos en la presente memoria inhibe la translocación nuclear de AR, la unión del ADN a los elementos de respuesta a andrógenos y el reclutamiento de coactivador. En algunas realizaciones, un antiandrógeno contemplado en los métodos descritos en el presente documento no presenta actividad agonista en células de cáncer de próstata que sobreexpresan AR.

4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (I) es un antiandrógeno de segunda generación que se une directamente al dominio de unión a ligando de AR, lo que perjudica la translocación nuclear, la unión de AR al ADN y la modulación del gen diana de AR, inhibiendo así el crecimiento tumoral y promoviendo la apoptosis. Se une 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida AR con mayor afinidad que la bicalutamida, e induce una regresión tumoral parcial o completa en modelos de xenoinjerto de cáncer de próstata humano resistente a la hormona castrada y resistente a la bicalutamida (Clegg et al. Cancer Res 15 de marzo de 2012 72; 1494). 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida carece de la actividad agonista parcial observada con bicalutamida en el contexto de sobreexpresión de AR.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico en un ser humano. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación) como se describe en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia en un ser humano. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación) como se describe en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico tratado con acetato de post-abiraterona en un ser humano. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico tratado con acetato de post-abiraterona en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación) como se describe en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata sensible a la castración en un ser humano. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de próstata sensible a la castración en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia combinada) como se describe en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-

fluoro-N-metilbenzamida es para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración en un ser humano. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia combinada) como se describe en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata localizado de alto riesgo en un ser humano. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de próstata localizado de alto riesgo en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación) como se describe en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico en un ser humano. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación) como se describe en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata sensible a la castración metastásico en un ser humano. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de próstata sensible a la castración metastásico en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación) como se describe en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico en un ser humano. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación) como se describe en las reivindicaciones.

Aquí se describe el uso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en el tratamiento del cáncer de mama en un ser humano. En algunas realizaciones, el tratamiento del cáncer de mama en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación) como se describe en las reivindicaciones.

Aquí se describe el uso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en el tratamiento del hirsutismo dependiente de andrógenos en un ser humano. En algunos aspectos de esta divulgación, el tratamiento del hirsutismo dependiente de andrógenos en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación).

Aquí se describe el uso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en el tratamiento de la alopecia androgénica en un ser humano. En algunos aspectos de esta divulgación, el tratamiento de la alopecia androgénica en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación).

Aquí se describe el uso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en el tratamiento de fibromas uterinos en un ser humano. En algunos aspectos de esta divulgación, el tratamiento de fibromas uterinos en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación).

Aquí se describe el uso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en el tratamiento del leiomioma en un ser humano. En algunos aspectos de esta divulgación, el tratamiento del leiomioma en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación).

Aquí se describe el uso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en el tratamiento del carcinoma endometrial en un ser humano. En algunos aspectos de esta

divulgación, el tratamiento del carcinoma endometrial en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación).

Aquí se describe el uso de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en el tratamiento de la endometriosis en un ser humano. En algunos aspectos de esta divulgación, el tratamiento de la endometriosis en el ser humano comprende al menos un agente terapéutico adicional además de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (es decir, terapia de combinación).

En un ensayo clínico de fase II con humanos varones con CRPC no metastásico de alto riesgo, CRPC metastásico sin tratamiento previo y CRPC metastásico que progresó después del tratamiento previo con acetato de abiraterona (Zytiga®), administración oral de 240 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en un programa de dosificación diaria continua fue muy bien tolerado y dio como resultado respuestas de PSA robustas y duraderas, así como evidencia de respuestas dianas. Un total de 25 pacientes con quimioterapia y CRPC metastásico sin tratamiento previo con acetato de abiraterona que habían progresado en la terapia de privación de andrógenos estándar (cohorte sin tratamiento previo (TN)) y 21 pacientes que progresaron después del tratamiento con acetato de abiraterona acetato (cohorte PA) fueron administrados por vía oral 240 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en un horario continuo de dosificación diaria. El objetivo principal fue evaluar la actividad antitumoral y la cinética del PSA según lo definido por los criterios del grupo de trabajo de ensayos clínicos sobre el cáncer de próstata (PCWG2). Los resultados preliminares demostraron disminuciones de PSA a las 12 semanas de $\geq 50\%$ o más desde el inicio en el 88% y 29% de las cohortes TN y PA, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA no se alcanzó para la cohorte TN durante el período preliminar de 12 semanas, y fue de 16 semanas en la cohorte PA. Además, la tasa de respuesta diana (por RECIST) fue del 63% en los pacientes con TN que presentaban una enfermedad medible al inicio del estudio, lo que confirma aún más la actividad antitumoral de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida.

[Un total de 47 pacientes con CRPC no metastásico recibieron por vía oral 240 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en un horario continuo de dosificación diaria. A las 12 semanas de tratamiento, el 91% de los pacientes tuvieron una disminución de ~ 50% en el PSA en comparación con el valor inicial. A las 24 semanas, el porcentaje de pacientes que tenían una disminución de $\geq 50\%$ en el PSA se mantuvo en 91% y el porcentaje de pacientes que tenían una disminución de $\geq$ 90% en el PSA fue del 55%, lo que confirma la durabilidad de la respuesta a 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA no se alcanzó en este período de tiempo observado.

4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es adecuado como monoterapia y como terapia combinada para el cáncer de próstata avanzado, así como otras enfermedades o afecciones descritas en este documento.

Cierta terminología

El término "cáncer", como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de forma incontrolada y, en algunos casos, a hacer metástasis (diseminarse).

El término "cáncer de próstata", como se usa en el presente documento, se refiere a adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente.

El término "terapia de privación de andrógenos (ADT)" se refiere a la reducción de los niveles de andrógenos en un paciente con cáncer de próstata a niveles castrados de testosterona (< 50 ng/dL). Tales tratamientos pueden incluir orquiectomía o el uso de agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.

El término "cáncer de próstata localmente avanzado" se refiere al cáncer de próstata donde todas las células cancerosas activas parecen estar confinadas a la próstata y los órganos asociados u órganos vecinos (por ejemplo, vesícula seminal, cuello vesical y pared rectal).

El término "cáncer de próstata localizado de alto riesgo" se refiere al cáncer de próstata localmente avanzado que tiene probabilidad de desarrollar metástasis o enfermedad recurrente después de la terapia primaria con intención curativa. En algunas realizaciones, el alto riesgo de desarrollo de metástasis se define como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) $\leq$ 20 meses, $\leq$ 19 meses, $\leq$ 18 meses, $\leq$ 17 meses, $\leq$ 16 meses, $\leq$ 15 meses, $\leq$ 14 meses, $\leq$ 13 meses, $\leq$ 12 meses o $\leq$ 11 meses, $\leq$ 10 meses, $\leq$ 9 meses, $\leq$ 8 meses, $\leq$ 7 meses, $\leq$ 6 meses, $\leq$ 5 meses, $\leq$ 4 meses, $\leq$ 3 meses, $\leq$ 2 meses o $\leq$ 1 mes. En algunas realizaciones, el alto riesgo de desarrollo de metástasis se define como el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) $\leq$ 10 meses. En algunas realizaciones, el alto riesgo de desarrollo de metástasis se define como tener una puntuación de Gleason alta o un tumor voluminoso.

El término "cáncer de próstata sensible a la castración" se refiere al cáncer que responde a la terapia de privación de andrógenos (ADT) como enfermedad localizada, recaída bioquímica o en el contexto metastásico.

El término "cáncer de próstata sensible a la castración metastásico" se refiere al cáncer que se ha diseminado (metastatizado) al hueso, los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo en un hombre, y que responde a la terapia de privación de andrógenos (ADT).

El término "cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico" se refiere al cáncer que no se ha diseminado (metastatizado) en un hombre y que responde a la terapia de privación de andrógenos (ADT). En algunas realizaciones, el cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico se evalúa con exploración ósea y tomografía computarizada (TC) o exploraciones de resonancia magnética (MRI).

El término "CRPC" como se usa en el presente documento se refiere al cáncer de próstata resistente a la castración. El CRPC es un cáncer de próstata que continúa creciendo a pesar de la supresión de las hormonas masculinas que estimulan el crecimiento de las células de cáncer de próstata.

El término "cáncer de próstata resistente a la castración metastásico" se refiere al cáncer de próstata resistente a la castración que ha hecho metástasis a otras partes del cuerpo humano.

El término "NM-CRPC", como se usa en el presente documento, se refiere a cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. En algunas realizaciones, NM-CRPC se evalúa con exploración ósea y tomografía computarizada (CT) o exploraciones de resonancia magnética (MRI).

El término "cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia" se refiere al cáncer de próstata resistente a la castración metastásico que no ha sido tratado previamente con un agente quimioterapéutico.

El término "cáncer de próstata resistente a la castración metastásico tratado con acetato de post-abiraterona" se refiere al cáncer de próstata resistente a la castración metastásico que ya ha sido tratado con acetato de abiraterona.

El término "NM-CRPC de alto riesgo", como se usa en este documento, se refiere a la probabilidad de que un hombre con NM-CRPC desarrolle metástasis. En algunas realizaciones, el alto riesgo de desarrollo de metástasis se define como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) $\leq$ 20 meses, $\leq$ 19 meses, $\leq$ 18 meses, $\leq$ 17 meses, $\leq$ 16 meses, $\leq$ 15 meses, $\leq$ 14 meses, $\leq$ 13 meses, $\leq$ 12 meses o $\leq$ 11 meses, $\leq$ 10 meses, $\leq$ 9 meses, $\leq$ 8 meses, $\leq$ 7 meses, $\leq$ 6 meses, $\leq$ 5 meses, $\leq$ 4 meses, $\leq$ 3 meses, $\leq$ 2 meses o $\leq$ 1 mes. En algunas realizaciones, el alto riesgo de desarrollo de metástasis se define como el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) $\leq$ 10 meses. En algunas realizaciones, el alto riesgo de desarrollo de metástasis se define como tener recurrencia local-regional (por ejemplo, lecho tumoral primario, cuello vesical, área anastomótica, ganglios linfáticos pélvicos).

Los términos "coadministración" o similares, como se usan en el presente documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente ruta de administración o al mismo o diferente tiempo.

El término "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y un coagente, ambos se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo de intervención específicos, en donde dicha administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Este último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un antiandrógeno que se administra que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una cantidad efectiva de un antiandrógeno es la cantidad del antiandrógeno que después de la administración durante 3 meses a un ser humano varón con cáncer de próstata proporciona un PSA50 o PSA90 o demuestra un bloqueo AR robusto (como $\geq$ 90%) (p. ej., por FDHT-PET). En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un antiandrógeno es la cantidad del antiandrógeno que, después de la administración durante 6 meses a un ser humano varón con cáncer de próstata, proporciona un PSA50 o PSA90. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un

antiandrógeno es la cantidad del antiandrógeno que, después de la administración durante 6 meses a un ser humano varón con cáncer de próstata, retrasa la progresión del cáncer de próstata. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un antiandrógeno es la cantidad del antiandrógeno que, después de la administración durante 6 meses a un ser humano varón con cáncer de próstata, aumenta la tasa de supervivencia del ser humano varón. En algunas realizaciones, el antiandrógeno se administra en un programa de dosificación diaria continua. Se puede determinar una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual utilizando técnicas, como un estudio de aumento de dosis.

El término "FDHT-PET" se refiere a la tomografía por emisión de positrones de 18F-16β-fluoro-5α-dihidrotestosterona y es una técnica que utiliza un marcador basado en dihidrotestosterona, y permite una evaluación visual de la unión del ligando al receptor de andrógenos en un paciente. Puede usarse para evaluar la farmacodinámica de una terapia dirigida al receptor de andrógenos.

El término "programa de dosificación diaria continua" se refiere a la administración de un agente terapéutico particular sin ningún tipo de vacaciones farmacológicas del agente terapéutico particular. En algunas realizaciones, un programa de dosificación diaria continua de un agente terapéutico particular comprende la administración de un agente terapéutico particular todos los días aproximadamente a la misma hora cada día.

Los términos "tratar", "tratado" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad, condición o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviando la enfermedad o afección, provocando la regresión de la enfermedad o afección, retrasando la progresión de la afección, aliviando una afección causada por la enfermedad o afección, o deteniendo los síntomas de la enfermedad o afección, ya sea profiláctica y/o terapéuticamente. En algunas realizaciones, en el contexto de la administración de un antiandrógeno a un ser humano varón con cáncer de próstata, el tratamiento comprende uno cualquiera o una combinación de lo siguiente: proporcionar un PSA50 o PSA90 en hombres con cáncer de próstata en comparación con placebo a los 3 meses; proporcionar un PSA50 o PSA90 en hombres con cáncer de próstata en comparación con placebo a los 6 meses; demostrar superioridad en la supervivencia libre de metástasis (MFS) de hombres con cáncer de próstata en comparación con placebo (es decir, no administrar un antiandrógeno de segunda generación); aumentar la supervivencia general (SG) de los hombres con cáncer de próstata en comparación con el placebo; aumentar el tiempo de metástasis (TTM) en hombres con cáncer de próstata en comparación con placebo; aumentar la supervivencia libre de progresión (SLP) en hombres con cáncer de próstata en comparación con placebo; aumentar el tiempo de progresión del PSA (TTPP) en hombres con cáncer de próstata en comparación con el placebo; aumentar la calidad de vida relacionada con la salud y los síntomas específicos del cáncer de próstata en hombres con cáncer de próstata en comparación con el placebo. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo.

El término "supervivencia libre de metástasis" o "MFS" se refiere al porcentaje de sujetos en un estudio que han sobrevivido sin propagación del cáncer durante un período definido de tiempo o muerte. MFS generalmente se informa como el tiempo desde el comienzo de la inscripción, la aleatorización o el tratamiento en el estudio. MFS se informa para un individuo o una población de estudio. En el contexto del tratamiento de CRPC con un antiandrógeno, un aumento en la supervivencia libre de metástasis es el tiempo adicional que se observa sin cáncer propagándose o muriendo, lo que ocurra primero, en comparación con el tratamiento con placebo. En algunas realizaciones, el aumento de la supervivencia libre de metástasis es de aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 13 meses, aproximadamente 14 meses, aproximadamente 15 meses, aproximadamente 16 meses, aproximadamente 17 meses, aproximadamente 18 meses, aproximadamente 19 meses, aproximadamente 20 meses o más de 20 meses.

El término "placebo" como se usa en el presente documento significa la administración de una composición farmacéutica que no incluye un antiandrógeno de segunda generación. En el contexto del tratamiento de CRPC, los hombres que reciben un antiandrógeno o un placebo deberán continuar manteniendo los niveles castrados de testosterona mediante la administración conjunta de un agonista/antagonista de GnRH u orquiectomía.

El término "beneficio de supervivencia" como se usa en el presente documento significa un aumento en la supervivencia del paciente desde el momento de la aleatorización en el ensayo del fármaco administrado hasta la muerte. En algunas realizaciones, el beneficio de supervivencia es de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 80, aproximadamente 100 meses o más de 100 meses.

El término "retraso en los síntomas relacionados con la progresión de la enfermedad" como se usa en el presente documento significa un aumento en el tiempo en el desarrollo de síntomas tales como dolor, obstrucción urinaria y consideraciones de calidad de vida desde el momento de la aleatorización en el ensayo del fármaco administrado.

El término "aleatorización", ya que se refiere a un ensayo clínico, se refiere al momento en que se confirma que el paciente es elegible para el ensayo clínico y se le asigna a un brazo de tratamiento.

Los términos "kit" y "artículo de fabricación" se utilizan como sinónimos.

El término "sujeto" y "paciente" y "humano" se usan indistintamente.

Vías de administración y composiciones farmacéuticas

Los agentes terapéuticos descritos en este documento se administran de cualquier manera adecuada o formulación adecuada. Las vías adecuadas de administración de los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, oral y parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular). Todas las formulaciones están en dosis adecuadas para la administración a un humano. Se puede encontrar un resumen de las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, NY, 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Una cantidad terapéuticamente efectiva de los agentes terapéuticos que se administran puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del agente terapéutico utilizado y otros factores.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en el presente documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del ser humano varón tratado.

Como se describe en el presente documento, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral a un humano. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral a un humano en forma de cápsula. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de gelatina blanda. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento permiten la administración sistémica de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida.

Las cápsulas de gelatina blanda (también llamadas cápsulas blandas de gelatina blanda o elásticas blandas) están formadas por capas blandas herméticamente selladas de una pieza. En algunas realizaciones, las cápsulas de gelatina blanda se preparan agregando un plastificante, tal como glicerina o alcohol polihídrico (por ejemplo, sorbitol), a la gelatina. El plastificante hace que la gelatina sea elástica. Las cápsulas de softgelatina existen en varias formas, como esféricas, elípticas y oblongas. Pueden contener líquidos o suspensiones no acuosas.

En algunas realizaciones, una cápsula de gelatina blanda comprende componente(s) del Componente n° 1 y Componente n° 2:

Componente n° 1: Cubierta de cápsula de gelatina blanda: los ejemplos incluyen, entre otros, gelatina, almidón y carragenano.

Componente n° 2: Plastificante de cápsulas de gelatina blanda: los ejemplos incluyen, entre otros, sorbitol, glicerina, xilosa, maltitol y polietilenglicol (PEG).

En algunas realizaciones, la cubierta de la cápsula de gelatina blanda comprende gelatina NF/EP, una mezcla de sorbitol/glicerina 50:50 USP/EP y agua purificada USP/EP.

En algunas realizaciones, la cubierta externa comprende ingredientes opcionales tales como aditivos de color o aditivos de sabor.

Existen tres tipos de materiales de relleno interno para cápsulas de gelatina blanda: sustancia limpia, relleno de solución y relleno de suspensión.

La sustancia pura es adecuada para líquidos aceitosos.

El relleno de solución comprende un activo disuelto en un vehículo. Los portadores incluyen, entre otros, aceites (como el aceite de soja y Miglyol 812 (aceite neutro, triglicéridos de ácidos grasos de cadena media)), polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400-600), cualquier otro disolvente que no degrade ni solubilice la cubierta de gelatina (dimetilo isosorbida, tensioactivos, éter monoetílico de dietilenglicol). Los ingredientes opcionales incluyen, pero no se limitan

a, agua o alcohol (hasta 10% p/p, si es necesario para la solubilidad), glicerina (1 a 4% p/p para retardar la migración de la glicerina fuera de la cubierta hacia el relleno), polivinilpirrolidona (hasta 10% p/p en combinación con PEG, puede aumentar la solubilidad del fármaco y también mejorar la estabilidad al inhibir la recristalización del fármaco).

El relleno de suspensión comprende un activo disperso en un vehículo. Los portadores incluyen, entre otros, mezclas oleosas, polietilenglicoles y glicéridos. Las mezclas aceitosas incluyen, pero no se limitan a, mezclas aceitosas tradicionales tales como aceite de soja con cera de abejas (4-10% p/p) y lecitina (2-4% p/p); aceite gelificado (p. ej., aceite gelificado GELOIL® SC), un sistema listo para usar compuesto de aceite de soja, un agente de suspensión y un agente humectante. El polietilenglicol incluye, pero no se limita a, PEG 800-1000 para rellenos semisólidos, PEG 10.000-100.000 para rellenos sólidos, o mezclas de los mismos. Los glicéridos incluyen, pero no se limitan a, glicéridos de ácidos grasos de cadena larga. Los ingredientes opcionales incluyen, pero no se limitan a, tensioactivo (por ejemplo, derivados de sorbitán tales como polisorbato 80 o lecitina).

Una composición farmacéutica de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se refiere a una mezcla de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida con otros componentes químicos (es decir, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables). En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de cápsula de gelatina blanda de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida incluye al menos uno de los siguientes excipientes: a. gelatina; b. suavizante (plastificante) (por ejemplo, sorbitol, xilosa, maltitol, glicerina, PEG, agua); c. conservantes (por ejemplo, metilo parabeno, propilo parabeno, hidroxianilina butilada, EDTA, benzoato de sodio); d. colorantes, pigmentos (por ejemplo, óxido de titanio, óxido férrico); e. solvente(s) polar(es) (por ejemplo, glicerina, PEG, PEG 400, PEG 3350, etanol, PPG, agua); f. disolvente(s) no polar(es) (por ejemplo, cera de abejas, aceite de coco, triglicerina, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de soja, D,L-α-tocoferol); g. aditivo de ajuste de pH; h. sabor y fragancia; i. agente antiaglomerante (por ejemplo, dióxido de silicona); j. humectante (por ejemplo, poliol).

En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una solución no acuosa, a base de lípidos, de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una cápsula de gelatina blanda.

En algunas realizaciones, la solución no acuosa, a base de lípidos, de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida comprende: 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, vitamina E d-**α**-tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato NF (Vitamina E TPGS), polietilenglicol 400 NF/EP (PEG 400), monocaprilocaprato de glicerol EP (Capmul MCM) y macroglicéridos de capilocaproilo EP/NF (Acconon MC8-2).

En algunas realizaciones, la solución no acuosa, a base de lípidos, de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida comprende aproximadamente el 3% de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida.

En algunas realizaciones, una dosis unitaria única de la composición farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida. En algunas realizaciones, dosis múltiples de la composición farmacéutica de dosificación unitaria única que comprende aproximadamente 30 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administran al ser humano.

En algunas realizaciones, una dosis unitaria única de la composición farmacéutica comprende 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y al menos uno de los siguientes compuestos: 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-N-metilbenzamida, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-tioxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, metilo 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluorobenzoato, 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-ácido fluorobenzoico, 4-(7-(6-ciano-5-(difluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida, 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzotioamida, 2-cloro-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-N-metilbenzamida, 5-amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo, 1-((4-(metilcarbamoil)fenilo)amino)ácido ciclobutanocarboxílico o 1-(3-fluoro-4-(metilcarbamoílo)fenilamino)ácido ciclobutanocarboxílico.

En algunas realizaciones, una dosis unitaria única de la composición farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y al menos uno de los siguientes compuestos: 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-N-metilbenzamida, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-tioxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, metilo 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluorobenzoato, 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-ácido fluorobenzoico, 4-(7-(6-ciano-5-(difluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida, 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-

5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzotioamida, 2-cloro-4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-N-metilbenzamida, 5-amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo, 1-((4-(metilcarbamoílo)fenilo)amino)ácido ciclobutanocarboxílico o 1-(3-fluoro-4-(metilcarbamoílo)fenilamino)ácido ciclobutanocarboxílico.

En algunas realizaciones, una dosis unitaria única de la composición farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y al menos uno de los siguientes compuestos: 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-N-metilbenzamida, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-tioxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, metilo 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluorobenzoato, 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-ácido fluorobenzoico, 4-(7-(6-ciano-5-(difluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida, 5-amino-3-(trifluorometilo)picolinonitrilo, 1-((4-(metilcarbamoílo)fenilo)amino)ácido ciclobutanocarboxílico o 1-(3-fluoro-4-(metilcarbamoílo)fenilamino)ácido ciclobutanocarboxílico.

En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica de gelatina blanda que comprende una cápsula de gelatina blanda que se llena con una solución no acuosa a base de lípidos que comprende 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-N-metilbenzamida.

En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica de gelatina blanda que comprende una cápsula de gelatina blanda que se llena con una solución no acuosa a base de lípidos que comprende 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-tioxo- 6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida.

En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica de gelatina blanda que comprende una cápsula de gelatina blanda que se llena con una solución no acuosa a base de lípidos que comprende 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y metilo 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluorobenzoato.

En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica de gelatina blanda que comprende una cápsula de gelatina blanda que se llena con una solución no acuosa a base de lípidos que comprende 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8 -oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-ácido fluorobenzoico.

En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica de gelatina blanda que comprende una cápsula de gelatina blanda que se llena con una solución no acuosa a base de lípidos que comprende 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y 4-(7-(6-ciano-5-(difluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida.

En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica de gelatina blanda que comprende una cápsula de gelatina blanda que se llena con una solución no acuosa a base de lípidos que comprende 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y 1-((4-(metilcarbamoílo)fenilo)amino)ácido ciclobutanocarboxílico.

En un aspecto, se describe en el presente documento una composición farmacéutica de gelatina blanda que comprende una cápsula de gelatina blanda que se llena con una solución no acuosa a base de lípidos que comprende 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y 1-(3-fluoro-4-(metilcarbamoílo)fenilamino)ácido ciclobutanocarboxílico.

Estas formulaciones se fabrican mediante técnicas de formulación convencionales. Existen varios procedimientos para preparar cápsulas de gelatina blanda, como el proceso de placa, el proceso de troquel rotativo y el proceso de troquel alternativo. En algunas realizaciones, cápsulas de gelatina blanda de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se preparan como se describe en los Ejemplos.

Todas las formulaciones para administración oral están en dosis adecuadas para dicha administración.

En un aspecto de esta divulgación, se describe el compuesto 1-(3-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-1-(3-fluoro-4-(metilcarbamoílo)fenilo)ureido)-ácido ciclobutanocarboxílico. En algunas realizaciones, se describe una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(3-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-1-(3-fluoro-4-(metilcarbamoílo)fenilo)ureido)-ácido ciclobutanocarboxílico. En algunas realizaciones de esta divulgación, se describe una composición farmacéutica que comprende 1-(3-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-1-(3-fluoro-4-(metilcarbamoílo)fenilo)ureido)-ácido ciclobutanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de esta divulgación, se describe el compuesto 4-(7-(6-ciano-5-(difluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-

tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida. En algunas realizaciones, se describe una sal farmacéuticamente aceptable de 4-(7-(6-ciano-5-(difluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida. En algunas realizaciones de esta divulgación, se describe una composición farmacéutica que comprende 4-(7-(6-ciano-5-(difluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En cualquiera de los aspectos de esta divulgación descritos, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se reemplaza con 1-(3-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-1-(3-fluoro-4-(metilcarbamoílo)fenilo)ureido)-ácido ciclobutanocarboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquiera de los aspectos de esta divulgación descritos aquí, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se reemplaza con 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-6,8-dioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En cualquiera de los aspectos de esta divulgación descritos aquí, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se reemplaza con 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluorobenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En cualquiera de los aspectos de esta divulgación descritos aquí, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se reemplaza con 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-ácido fluorobenzoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquiera de los aspectos de esta divulgación descritos aquí, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se reemplaza con 4-(7-(6-ciano-5-(difluorometilo)piridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octano-5-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Regímenes de dosificación y de tratamiento

En un aspecto, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra diariamente a humanos que necesitan terapia con 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral a los humanos. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra una vez al día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra dos veces al día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra tres veces al día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra cada dos días. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra dos veces por semana. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra semanalmente. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra cada dos semanas.

En general, las dosis de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida empleada para el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento en humanos está típicamente en el intervalo de 10 mg a 1000 mg por día. En una realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se presenta convenientemente en dosis divididas que se administran simultáneamente (o durante un corto período de tiempo) una vez al día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se presenta convenientemente en dosis divididas que se administran en porciones iguales dos veces al día.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra diariamente al ser humano. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 960 mg por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-

trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano en una dosis de aproximadamente 180 mg por día a aproximadamente 480 mg por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano a una dosis de aproximadamente 30 mg por día, aproximadamente 60 mg por día, aproximadamente 90 mg por día, aproximadamente 120 mg por día, aproximadamente 180 mg por día, aproximadamente 240 mg por día, aproximadamente 300 mg por día, aproximadamente 390 mg por día, aproximadamente 480 mg por día, aproximadamente 600 mg por día, aproximadamente 780 mg por día o aproximadamente 960 mg por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano a una dosis de aproximadamente 240 mg por día. En algunas realizaciones, más de 240 mg por día de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra al ser humano. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral al ser humano en un horario de dosificación diaria continua.

En algunas realizaciones, la cantidad de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra una vez al día. En algunas otras realizaciones, la cantidad de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra dos veces al día.

En ciertas realizaciones en las que no se observa una mejora en el estado de la enfermedad o afección en el ser humano, aumenta la dosis diaria de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometilo)fenilo)-5,5-dimetilo-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida. En algunas realizaciones, un programa de dosificación de una vez al día se cambia a un programa de dosificación de dos veces al día. En algunas realizaciones, se emplea un programa de dosificación tres veces al día para aumentar la cantidad de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometilo)fenilo)-5,5-dimetilo-4-oxo-2-tioxoimidazolidina-1-ilo)-2-fluoro-N-metilbenzamida que se administra.

En algunos aspectos de esta divulgación, la cantidad de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometilo)fenilo)-5,5-dimetilo-4-oxo-2-tioxoimidazolidina-1-ilo)-2-fluoro-N-la metilbenzamida que se administra al humano varía según factores tales como, entre otros, la afección y la gravedad de la enfermedad o afección, y la identidad (p. ej., peso) del humano y los agentes terapéuticos adicionales particulares que se administran (si es aplicable).

Terapias Combinadas

En ciertos casos, es apropiado administrar un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida), en combinación con otro agente terapéutico.

Como se describe en las reivindicaciones, el antiandrógeno de segunda generación se administra conjuntamente con un agente terapéutico adicional, en donde el antiandrógeno de segunda generación y el agente terapéutico adicional modulan diferentes aspectos de la enfermedad o afección que se está tratando, proporcionando así un mayor beneficio general que la administración de cualquier agente terapéutico solo.

En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio general experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar las condiciones para las cuales se busca alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen la enfermedad, trastorno o afección que padece el sujeto, así como la edad, el peso, el sexo, la dieta y la afección médica del sujeto. Por lo tanto, en algunos casos, el régimen de dosificación realmente empleado varía y, en algunas realizaciones, se desvía de los regímenes de dosificación establecidos aquí.

En las terapias combinadas, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos aquí) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Las terapias combinadas no deben limitarse al uso de solo dos agentes; También se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas, como se ha descrito en las reivindicaciones.

El compuesto de Fórmula (**I**) es para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en métodos para el tratamiento del cáncer de próstata que comprenden la administración de un antiandrógeno de segunda generación a un humano en combinación con al menos un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata avanzado. En una realización adicional, el cáncer es sensible a la castración. En una realización adicional, el cáncer es cáncer de próstata resistente a la castración. En una realización adicional, el cáncer es cáncer de próstata localizado de alto riesgo. En algunas realizaciones, la terapia de combinación está dirigida a pacientes identificados

con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) que exhibe resistencia intrínseca o adquirida al acetato de abiraterona y/o MDV-3100.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se usa para tratar el cáncer de próstata en un humano en combinación con otro agente terapéutico. En una realización, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo. Dado el papel central de la AR en el desarrollo y progresión del cáncer de próstata, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es útil en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, ya sea solo o en combinación con otros agentes que pueden modular otras vías críticas en el cáncer de próstata.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida o una composición farmacéutica de la misma se administra en combinación con un agente terapéutico adicional que incluye pero no se limita a: inhibidores de PI3K, inhibidores de TORC, inhibidores de CYP17, agonistas/antagonistas de GNRH/LHRH, agentes osteoprotectores, radiación, inhibidores de quinasas (por ejemplo, MET, VEGFR, EGFR, MEK, SRC, AKT, RAF, FGFR, CDK4/6), inmunoterapia, taxanos, inhibidores de la tubuina, conjugado de fármacos anti-cuerpo STEAP-1 (ADC), moduladores de la vía HSP90 / HSP27.

En ciertos casos, es apropiado administrar un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida), en combinación con un inhibidor de TORC, inhibidor de PI3K, inhibidor de CYP17, agonista o antagonista de GNRH, agente osteoprotector, inhibidor de Syk, inhibidor de RANKL, inhibidor de MET, inhibidor de VEGFR, inhibidor de EGFR, inhibidor de FGFR, inhibidor de MEK, inhibidor de Src, inhibidor de AKT, inhibidor de RAF, inhibidor de CDK4 o inhibidor de CDK6.

En ciertos casos, es apropiado administrar un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida), en combinación con Everolimus, GDC-0980, GDC-0068, (GDC-0980+GDC-0068), GSK-2636771, BEZ-235, BKM120, BGT226, BYL-719, GDC0941, GDC0032, INK1117, MK-2206, OSI-027, CC-223, AZD8055, SAR245408, SAR245409, PF04691502, WYE125132, GSK2126458, BAY806946, PF-05212384, SF1126, PX866, AMG319, ZSTK474, Cal101, PWT33597, LY-317615 (clorhidrato de enzastaurina), CU-906, CUDC-907, Abi, TAK700, TOK-001 (Galeterona), VT-464, Lupron, Zoladex (agonista Goserelin-LHRH) (antagonista de GNRH), Ozarelix, ABT-620 (Elagolix), TAK-385 (Relugolix), TAK-448, EP-100, KLH-2109, Denosumab (RANKL Ab), ácido zolendrónico (bisfosfonato), OCIF (OPG), AMG-0007, CEP-37251, ALX-0141, alendronato de sodio (Fosamax), pamidronato de sodio (Aredia), ácido neridronico (Nerixia), ácido minodrónico (Recalbon), risedronato de sodio (Actonel), Alpharadin, 177Lu-J59 (PSMA monoclonal AbJ591-radioinmunoconjugado), radioterapia de haz externo, braquiterapia, Cabozantinib (XL184) Met/VEGR2, PF-2341066 (Crizotinib), ARQ-197 (Tivantinib), MK-2461, JNJ-38877605, MK-8033, INCB-28060, BMS-777607, AMG-208, LY-2801653, EMD-1214063, EMD-1204831, AMG-337, HM-5016504 (Volitinib), SAR-125844, LY2875358, ABR-215050 (Tasquinimod), CHIR-258 (Dovitinib), EXEL-7647, OSI-930, BIBF-1120, BAY-73-4506, BAY-73-4506, BMS-582664 (Brivanib), RO-4929097, JNJ-26483327, AZD-2171 (Cediranib), Sorafenib, Aflibercept, Enzastaurina, AG-013736 (Axitinib), GSK-786034 (Pazopanib), GSK-786034 (Pazopanib), AP-23573, BMS-354825 (Dasatinib), Provenge, Prostvac-VF, Ipilimumab, inhibidores CTLA4, inhibidores PD-1, inhibidores de ChK, Docetaxel, Cabazitaxel, taxanos, inhibidores de tubulina, Anti-STEAP1 ADC, STEAP-1, Tarceva (EGFRi), Trametinib (inhibidor de MEK GSK), Cetuximab, Gefitinib, Canertinib, Panitumumab, Nimotuzumab, OSI-632, Lapatinib, Vandetanib, Afatinib, MP-412, AEE-788, Neratinib, XL-647, AC-480, Dacomitinib, AZD-8931, CUDC-101, AP-26113, CO-1686, Selumetinib, MEK-162, Refametinib, TAK-733, RO-5126766, BI-847325, AZD6244, GSK1120212, PF-5208763 (Bosutinib), AZD-0530 (Saracatinib), OGX-11 (Custirsen, anti-clusterina), OGX-427 (Anti-HSP27), AUY922, HSP990, AT13387, GDC0068, MK-2206, AT7867, GSK2110183, GSK2141795, GSK690693, PLX4032/RG7204, GSK2118436, GSK208436, LGX818, RAF265, LY2780301, LY2584702, Dovitinib (TKI258), BGJ398, AZD4547, PD-0332991 o LEE011; o combinaciones de los mismos, además de los agentes descritos en las reivindicaciones.

En ciertos casos, es apropiado administrar un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida), en combinación con un antiestrógeno (p. ej., tamoxifeno), un antiandrógeno (p. ej., bicalutamida, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (p. ej., leuprolida) además de los agentes descritos en las reivindicaciones.

En ciertos casos, es apropiado administrar un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida), en combinación con agentes antieméticos para tratar las náuseas o la emesis, que pueden resultar del uso del agente anticancerígeno y antiandrógenos de segunda generación y/o radioterapia. Los agentes antieméticos incluyen, entre otros: antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT3 (como ondansetrón, granisetrón, tropisetrón, palonosetrón y zatisetrón), agonistas del receptor $GABA_B$ (como baclofeno), corticosteroides (como dexametasona, prednisona, prednisolona u otros), antagonistas de la dopamina (como, entre otros, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida), antihistamínicos (antagonistas del receptor de histamina H1, como, entre otros, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina,

hidroxicina), cannabinoides (como, entre otros, cannabis, marinol, dronabinol) y otros (como, entre otros, trimetobenzamida; jengibre, emetrol, propofol).

Combinación con un inhibidor CYP17

En algunas realizaciones, la supresión incompleta de la diana o de la vía puede dar como resultado una respuesta terapéutica inferior a la óptima. Una forma de superar esto y maximizar los resultados del tratamiento es inhibir múltiples nodos dentro de una vía determinada. En algunas realizaciones, el tratamiento hormonal en el cáncer de próstata incluye un agonista de GNRH (por ejemplo, Lupron) en combinación con un antiandrógeno (bicalutamida, MDV3100 o 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida). En algunas realizaciones, la supresión adicional de los niveles de andrógenos por debajo de los niveles de castración comprende la combinación de un inhibidor de CYP17 con un agonista de GNRH y un antiandrógeno.

En un aspecto, se describe en el presente documento un método para tratar el cáncer de próstata en un ser humano varón que comprende administrar un antiandrógeno de segunda generación a un ser humano varón con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, sensible a la castración metastásica cáncer de próstata, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo en combinación con un inhibidor de CYP17. En algunas realizaciones, el antiandrógeno de segunda generación es MDV-3100 o 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida. En algunas realizaciones, el antiandrógeno de segunda generación es MDV-3100. En algunas realizaciones, el antiandrógeno de segunda generación es 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida.

En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un método para tratar el cáncer de próstata en un ser humano varón que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para un ser humano varón con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo en combinación con un inhibidor de CYP17, el cual es acetato de abiraterona junto con prednisona..

En algunas realizaciones, el método para tratar el cáncer de próstata comprende además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina al ser humano varón.

El inhibidor de CYP17 es acetato de abiraterona (Zytiga).

En algunas realizaciones, el inhibidor de CYP17 es acetato de abiraterona (Zytiga). En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona (Zytiga) se administra a una dosis de aproximadamente 500 mg por día a aproximadamente 1000 mg por día. En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona (Zytiga) se administra a una dosis de aproximadamente 1000 mg por día. El acetato de abiraterona se administra en combinación con prednisona. En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona se administra una vez al día y la prednisona se administra dos veces al día.

En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral a una dosis de aproximadamente 120 mg por día a aproximadamente 240 mg por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral a una dosis de aproximadamente 240 mg por día. En algunas realizaciones, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se administra por vía oral en forma de cápsula de gelatina blanda.

Kits/artículos de fabricación

Para su uso en los métodos terapéuticos de uso descritos aquí, también se describen kits y artículos de fabricación. Dichos kits incluyen un paquete o contenedor que está compartimentado para recibir una o más dosis de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas. En una realización, los contenedores están formados por una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en este documento contienen materiales de embalaje. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N°s 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, entre otros, envases blíster, botellas, tubos, bolsas, recipientes, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento previsto.

Un kit generalmente incluye etiquetas que enumeran el contenido y/o las instrucciones de uso, y las inserciones de

los paquetes con instrucciones de uso. Por lo general, también se incluirá un conjunto de instrucciones.

En una realización, una etiqueta está en o asociada con el contenedor. En una realización, una etiqueta está en un contenedor cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el contenedor mismo; una etiqueta está asociada con un contenedor cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el contenedor, por ejemplo, como un inserto de embalaje. En una realización, se usa una etiqueta para indicar que los contenidos se usarán para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también indica instrucciones para el uso de los contenidos, como en los métodos descritos en este documento.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado aquí. El paquete, por ejemplo, contiene papel de aluminio o plástico, como un paquete de blíster. En una realización, el paquete o dispositivo dispensador está acompañado de instrucciones para la administración. En una realización, el paquete o dispensador también se acompaña de un aviso asociado con el contenedor en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación de la agencia de la forma del medicamento para la administración humana o veterinaria. Dicha notificación, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. Para medicamentos recetados, o el inserto del producto aprobado. En una realización, las composiciones que contienen un compuesto proporcionado aquí formulado en un vehículo farmacéutico compatible también se preparan, se colocan en un recipiente apropiado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

Biomarcadores

En algunas realizaciones, la eficacia del tratamiento con un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida) se evalúa monitoreando cualquiera de los siguientes: células tumorales circulantes (CTC); [18F]-fluorodihidrotestosterona-tomografía de emisión de positrones (FDHT-PET); cinética del PSA; modulación génica diana de AR en tumor primario (neoadyuvante/estudios prequirúrgicos), biopsias tumorales y en CTC; Ki67, TUNEL y otros marcadores de proliferación y apoptosis en tumor primario (estudios neoadyuvantes/prequirúrgicos), biopsias tumorales y en CTC; proteasa transmembrana, fusión de serina 2 (TMPRSS2)-v-ets virus de eritroblastosis E26 homólogo de oncogén (ERG) (fusión TMPRSS2:ERG); o cualquiera de los anteriores en tumor primario tras prostatectomía radical o en biopsias guiadas por TC.

En algunas realizaciones de la terapia reivindicada, la enumeración de las células tumorales circulantes (CTC) en sí mismas es un biomarcador y puede predecir el resultado. Se ha demostrado que el número de CTC al inicio y el cambio con el tiempo de desfavorable ($\geq$5 CTC/7,5 ml de sangre) a favorable (<5 CTC/7,5 ml de sangre) se correlaciona con una supervivencia estadísticamente mejorada en pacientes con CRPC metastásico. El número de CTC al inicio también se ha asociado con el riesgo de muerte. Cuanto mayor sea el número de CTC en la línea de base se correlaciona con un mayor riesgo de morir de cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el uso de CTC para determinar el estado de PTEN/PI3K, PHLPP1 o AR se usa para estratificar a los pacientes, así como una indicación del resultado. En algunas realizaciones, es posible interrogar CTC por alteraciones genéticas. En algunas realizaciones, evaluar el estado de PTEN/PI3K y/o AR al inicio del estudio tiene el potencial de personalizar el plan de tratamiento para un paciente con cáncer de próstata metastásico mediante el diseño de una terapia de combinación adecuada (por ejemplo, con inhibidor de PI3K en pacientes con pérdida de PTEN en el tumor) o elegir otro tratamiento para pacientes con alteraciones de la AR que hacen que sea poco probable que respondan a los antiandrógenos de segunda generación (p. ej., 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida).

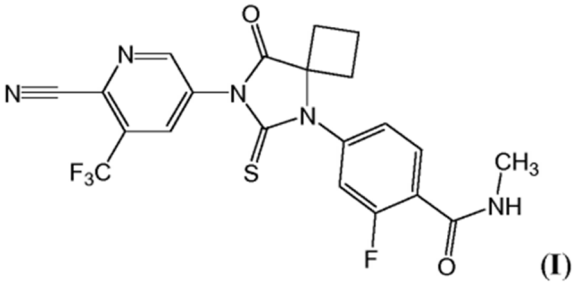
Se ha demostrado que FDHT-PET es un biomarcador farmacodinámico útil para fármacos antiandrógenos. En algunas realizaciones, puede guiar el nivel de dosis mínimo que dará como resultado un bloqueo androgénico robusto por un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida).

Similarmente a los CTC, los cambios en la cinética del PSA durante el tratamiento del cáncer de próstata pueden ser un factor pronóstico para beneficio clínico. Se ha demostrado que los hombres con cáncer de próstata metastásico con niveles de PSA de 4 ng/ml o menos después de 7 meses de terapia hormonal tienen una supervivencia más larga y una disminución del PSA del 30% a los 3 meses de quimioterapia se ha asociado con una mejor supervivencia.

La siguiente lista de realizaciones pretende complementar, en lugar de desplazar o reemplazar, las descripciones anteriores.

Realización 1. Un compuesto de fórmula (1) para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en un método para tratar el cáncer de próstata avanzado en un ser humano varón que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para un ser humano varón con cáncer de próstata sensible a la castración, cáncer de próstata resistente a

la castración o cáncer de próstata localizado de alto riesgo.



en combinación con acetato de abiraterona, junto con prednisona.

Realización 2. El compuesto para uso de acuerdo con la Realización 1, en donde el cáncer de próstata resistente a la castración es cáncer de próstata resistente a la castración metastásico.

Realización 3. El compuesto para uso de acuerdo con la Realización 2, en donde el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico es cáncer de próstata resistente a la castración metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia o cáncer de próstata resistente a la castración metastásico tratado con acetato de post-abiraterona.

Realización 4. El compuesto de fórmula (1) para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en un método para disminuir los niveles de antígeno prostático específico en un ser humano varón con cáncer de próstata avanzado que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día para el ser humano varón con próstata sensible a la castración cáncer, cáncer de próstata resistente a la castración o cáncer de próstata localizado de alto riesgo.

Realización 5. El compuesto para uso de acuerdo con la Realización 4, en donde los niveles de antígeno prostático específico en el ser humano varón disminuyen al menos un 50% desde el inicio después de 3 meses de administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en un programa de dosificación diaria continua.

Realización 6. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en donde 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra oralmente a un humano en la forma de cápsulas de gel blando.

Realización 7. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 6, en donde 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía oral al ser humano en forma de cápsulas de gel blando a una dosis de aproximadamente 180 mg por día a aproximadamente 480 mg por día.

Realización 8. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 7, en donde 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía oral al ser humano en forma de cápsulas de gel blando a una dosis de aproximadamente 180 mg por día, aproximadamente 240 mg por día, aproximadamente 300 mg por día, aproximadamente 390 mg por día, o aproximadamente 480 mg por día.

Realización 9. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 7, en donde 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía oral al humano en forma de cápsulas de gel blando a una dosis de aproximadamente 240 mg por día.

Realización 10. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 7 a 9, en donde 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía oral al ser humano en un programa de dosificación diaria continua.

Realización 11. Un compuesto de fórmula (1) para uso como se ha descrito en las reivindicaciones en un método para tratar el cáncer de próstata en un ser humano varón que comprende administrar 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día a un humano masculino con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo en combinación con un inhibidor de CYP17, el cual es

abiraterona, junto con prednisona.

Realización 12. El compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 11, que comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina al ser humano varón.

Realización 13. El compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 11 o Reivindicación 12, en donde el inhibidor de CYP17 es acetato de abiraterona (Zytiga).

Realización 14. El compuesto para uso de acuerdo con la cualquiera de las Realizaciones 21 a 23, en donde 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía oral a una dosis de aproximadamente 120 mg por día a aproximadamente 240 mg por día.

Realización 15. El compuesto para uso de acuerdo con la cualquiera de las Realizaciones 11 a 14, en donde 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía oral a una dosis de aproximadamente 240 mg por día.

Realización 16. El compuesto para uso de acuerdo con la cualquiera de las Realizaciones 11 a 15, en donde 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía oral en forma de una cápsula de gelatina blanda.

Realización 17. El compuesto para uso de acuerdo con la cualquiera de las Realizaciones 11 a 16, en donde el acetato de abiraterona (Zytiga) se administra a una dosis de aproximadamente 500 mg por día a aproximadamente 1000 mg por día junto con prednisona a una dosis de aproximadamente 5 mg dos veces por día.

Realización 18. El compuesto para uso de acuerdo con la Realización 17, en donde el acetato de abiraterona (Zytiga) se administra a una dosis de aproximadamente 1000 mg por día.

Realización 19. Una composición farmacéutica que comprende una solución no acuosa, a base de lípidos, de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, acetato de abiraterona y prednisona, en una cápsula de gelatina blanda.

Realización 20. La composición farmacéutica de la Realización 123, en donde la solución no acuosa, a base de lípidos, de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprende: 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, vitamina E d-α-tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato NF (vitamina E TPGS), polietilenglicol 400 NF/EP (PEG 400), monocaprilocaprato de glicerol EP y macroglicéridos de capilocaproilo EP/NF.

Realización 21. La composición farmacéutica de la Realización 19 o la Realización 20, en donde la solución no acuosa, a base de lípidos, de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende aproximadamente el 3% de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Realización 22. La composición farmacéutica de una cualquiera de las Realizaciones 19 a 21, en donde la cubierta de la cápsula de gelatina blanda comprende gelatina NF/EP, una mezcla 50:50 de sorbitol/glicerina USP/EP y agua purificada USP/EP.

Realización 23. La composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones 19 a 22, en donde una dosis unitaria única comprende aproximadamente 30 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

EJEMPLOS

Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en este documento.

Ejemplo 1: Formulación a base de lípidos anhidros

En una realización, una formulación a base de lípidos anhidros de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se prepara con la siguiente lista de ingredientes:

Tabla 1: Formulación a base de lípidos anhidros

Ingrediente	Concentración final
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida	3 - 30 mg/ml
Capmul MCM	45% p/p
PEG-400	30% p/p
Vit E-TPGS	15% p/p
Acconon MC8-2	10% p/p

En algunas realizaciones, la solución basada en lípidos se coloca en cápsulas de gelatina dura oral.

Ejemplo 2: Formulación de cápsula de gelatina blanda

4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es formulado como una solución no acuosa, a base de lípidos, que se llena en cápsulas blandas oblongas de tamaño 18 para administración oral. La solución de relleno se compone de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida en vitamina E d-α-tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato NF (Vitamina E TPGS), polietilenglicol 400 NF/EP (PEG 400), monocaprilocaprato de glicerol EP (Capmul MCM) y macroglicéridos de capilocaproilo EP/NF (Acconon MC8-2). La cubierta de la cápsula de gelatina blanda contiene gelatina NF/EP, una mezcla de sorbitol/glicerina 50:50 USP/EP y agua purificada USP/EP. Las cápsulas de gelatina blanda (donde cada cápsula incluye 30 mg de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida) se envasan en botellas de HDPE de 30-ct y 100 cc con cierres a prueba de niños y sellos de inducción de calor a prueba de manipulaciones.

Tabla 2: Formulación de cápsulas de gelatina blanda

Componente	Cantidad por unidad (mg/Cápsula)	p/p (%)
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida	30,00	3,00
PEG 400	291,00	29,10
Capmul MCM	436,50	43,65
Acconon MC8-2	97,00	9,70
Vitamina E TPGS	144,50	14,55
Cubierta de cápsula de gel blando	Cápsulas de gel blando oblongas de tamaño 18	N/A
Peso total de formulación de relleno	1000,00	100,00

Proceso de fabricación de cápsulas de gelatina blanda:

Fabricación de formulación de relleno

El polietilenglicol 400 NF/EP (PEG 400) y los macroglicéridos de caprilocaproilo EP/NF (Acconon MC8-2) se transfieren al vacío a un mezclador y homogeneizador Becomix 30 L precalentado (30ºC). La mezcla se calienta a 35ºC bajo vacío con agitación y homogeneización. La vitamina E d-**α**-tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato NF (vitamina E TPGS) se calienta a 35-45ºC en un recipiente de acero inoxidable y luego se transfiere al vacío al Becomix de 30 L. La mezcla se agita y se homogeniza a vacío a 35ºC durante 15 minutos NLT. 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y un tercio de la cantidad total de monocaprilocaprato de glicerol EP (Capmul MCM) se transfiere a una bolsa de guantes purgada con nitrógeno. 4-[7-(6-Ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida es transferido a un vaso de precipitados de acero inoxidable y humedecido con Capmul MCM (alícuota 1) para proporcionar una suspensión. La mezcla se homogeneiza durante no menos de 15 minutos para proporcionar una suspensión fina sin agregados. La suspensión se retira de la bolsa del guante y luego se transfiere al vacío al Becomix de 30 L. La 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y el recipiente de acero inoxidable Capmul MCM se enjuaga con la segunda porción de un tercio de Capmul MCM (parte alícuota 2) y luego se transfiere al vacío al Becomix de 30 L. Este proceso se repite con la tercera parte final de Capmul MCM (parte alícuota 3). La mezcla se agita y se homogeniza a vacío a 35ºC durante no menos de 60 minutos. Una vez que se obtiene una solución transparente, el homogeneizador se apaga y la solución se desairea al vacío con agitación a 35ºC durante NLT 60 minutos. Luego, la solución se filtra a través de un filtro en línea de acero inoxidable de 75 mm y se transfiere a un recipiente de almacenamiento en proceso adecuado. La solución de relleno final de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-

metilbenzamida se pesa y se reconcilia.

Cápsula de cápsula de gel blando

La solución de relleno de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y la masa de gel blando (gelatina) se transfiere a la máquina de encapsulación de gelatina blanda. La masa de gelatina blanda se moldea en dos cintas mientras se lubrica. Las cintas de gel blando lubricadas se pasan entre los troqueles giratorios y la solución de relleno de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se alimenta por gravedad a la bomba de encapsulación bajo nitrógeno gaseoso NF. La bomba funciona por desplazamiento positivo y entrega el peso de llenado diana a través de una cuña de llenado calentada (30°C) entre los troqueles giratorios, lo que resulta en la expansión de las cintas de gel para formar las cápsulas de gel blando oblongas de tamaño 18. Los troqueles forman sellos y cortan las cápsulas de las cintas en un proceso continuo sellado herméticamente. Después de la encapsulación, las cápsulas de gel blando de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se secan al aire en una secadora y luego se transfieren a bandejas de secado poco profundas. Las cápsulas de gelatina blanda se extienden en capas individuales en las bandejas de secado y se secan en túneles de secado controlados ambientalmente. Después del secado, las cápsulas de gelatina blanda se transfieren a bandejas de retención profunda. Las cápsulas de gelatina blanda se procesan mediante un proceso de acabado para eliminar el lubricante de superficie utilizado en la encapsulación y para ayudar a reducir la variabilidad de tamaño en el producto terminado antes de empacarlo manualmente en una caja de almacenamiento a granel que contiene dos revestimientos de polietileno. Las cápsulas de gelatina blanda se pesan, se reconcilian y se almacenan en condiciones refrigeradas (2-8°C) hasta que se realiza el envasado clínico.

Envasado de cápsulas de gel blando

Las cápsulas de gel blando 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida se envasan en frascos de 100 cc de HDPE de 30 unidades con un cierre a prueba de niños (CRC). Se aplica un torque apropiado para sellar cada botella, el sello de inducción se activa y el cierre se vuelve a apretar para lograr un intervalo de eliminación inmediata de 10-16 pulgadas-libras. La etiqueta de la botella se aplica a las botellas llenas y selladas. Las botellas se reconcilian, inspeccionan y almacenan en condiciones refrigeradas [2°C-8°C (36°F-46°F)].

Ejemplo 3: MDA MB 453: Ensayo de xenoinjerto de cáncer de mama

Se implantaron por vía subcutánea gránulos de liberación prolongada (12,5 mg de 5**α**-Dihidrotestosterona/60 días) en ratones hembra SCID Hairless Outbred (SHO). Se cultivaron células MDA MB 453 en RPMI que contiene 10% de FBS, 10 **µ**g/ml de insulina, 10 mM de piruvato sódico, 10 mM aminoácidos no esenciales en 5% de CO_2, 37°C. Las células se centrifugaron y se re-suspendieron en 50% de RPMI (sin suero) y 50% de Matrigel (BD, alta concentración que contiene rojo fenol) a 1×10^7 células/ml. Las células MDA MB 453 se inyectaron por vía subcutánea (100 µl/animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación de gránulos. El volumen del tumor (longitud x anchura^2/2) se monitorizó dos veces por semana. Cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de ~ 350 mm^3, los animales fueron asignados al azar y se inició el tratamiento. Los animales fueron tratados con vehículo o 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida diariamente durante 28 días. El volumen tumoral y el peso corporal se monitorizaron cada dos semanas durante todo el estudio. Al final del período de tratamiento; se tomaron muestras de plasma y tumor para análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

Tabla 3. Resultados del ensayo de xenoinjerto de cáncer de mama

Compuesto	Nº de regresiones tumorales
Vehículo (+ 5α-dihidrotestosterona (DHT))	1/8
Vehículo (–DHT)	3/8
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida 30 mg/kg/día (–DHT)	5/10
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida 30 mg/kg/día (+DHT)	9/9

Ejemplo 10: Modelo LNCaP/AR para estudios de xenoinjerto de cáncer de próstata resistente a la castración en terapia combinada

Los ratones machos sin pelo SCID de seis a siete semanas de edad (SHO, Charles Rivers Laboratories) se sometieron a una orquiectomía bilateral bajo anestesia con isoflurano. Las células LNCaP/AR se cultivaron en medio RPMI en 5% de CO_2, 37°C. Las células se centrifugaron y se re-suspendieron en 50% de RPMI libre de suero y 50% de Matrigel a

1 x 10^7 células/ml. Las células LNCaP/AR se inyectaron por vía subcutánea (100 µl/animal) en el flanco derecho 3-5 días después de la castración. El volumen del tumor (longitud x anchura^2/2) se controló semanalmente. Cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de ~200 mm^3, los animales se aleatorizaron en grupos de tratamiento. Durante el período de tratamiento, el volumen del tumor se controló cada dos semanas. Al finalizar el estudio, los tumores se recolectaron y almacenaron para análisis adicionales. Todos los compuestos se administraron diariamente por sonda oral. Los análisis estadísticos se realizaron con Graphpad Prism.

A modo de ejemplo, en una realización, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (ARN-509) se administró en combinación con BKM120 (un inhibidor de PI3K que también se conoce como 5-(2,6-dimorfolinopirimidina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)piridina-2-amina) en este modelo LNCaP/AR de CRPC.

Tabla 4. Combinación con un inhibidor de PI3K

Compuesto 1	Compuesto 2	Nº de regresiones > 50%
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida 3 mg/kg/día	-	2/10
BKM120 20 mg/kg	-	1/10
BKM120 40 mg/kg	-	0/9
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida 3 mg/kg/día	BKM120 20 mg/kg	0/9
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida 3 mg/kg/día	BKM120 40 mg/kg	5/10

En otra realización, 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (ARN-509) se administró en combinación con Everolimus en este modelo LNCaP/AR de CRPC.

Tabla 5. Combinación con un inhibidor de TORC

Compuesto 1	Compuesto 2	Nº de regresiones > 50%
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida	-	1/10
Everolimus 5 mg/kg/día	-	0/8
Everolimus 10 mg/kg/día	-	2/10
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida día 3 mg/kg/día	Everolimus 5 mg/kg/día	4/9
4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida día 3 mg/kg/día	Everolimus 10 mg/kg/día	6/10

Ejemplo 11: Modelo PTEN KO de cáncer de próstata

Ptenlox/lox; los ratones PB-Cre (de 6 a 8 meses de edad) son tomados por un núcleo de imágenes de IRM de animales pequeños antes y al finalizar el tratamiento. Todos los ratones están castrados. La castración quirúrgica se realiza bajo anestesia con isoflurano. Los ratones son monitoreados postoperatoriamente para su recuperación.

A los ratones se les administra vehículo de control o artículo de prueba mediante sonda oral diariamente de lunes a viernes durante un total de 35 días. Los volúmenes de tumor de MRI se informan para cada ratón en el punto cero (T0) al inicio del estudio y en el punto temporal de 35 días (T35) al finalizar el estudio. Los cambios en los volúmenes tumorales entre T0 y T35 se calculan para ratones individuales y se informan en parcelas en cascada. Al final del estudio, los ratones fueron sacrificados por asfixia con CO_2 y se recogió tejido para histología, análisis de ARNm, análisis de proteínas y otros análisis.

Ejemplo 13: Ensayo clínico para la combinación de un antiandrógeno con un inhibidor de CYP17

Un ejemplo no limitante de un ensayo clínico de cáncer de próstata en humanos que involucra la combinación de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y un inhibidor de CYP17 se describe a continuación.

Propósito: El propósito de este estudio es evaluar la seguridad y la eficacia de una combinación de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida y un inhibidor de CYP17 en humanos con cáncer de próstata (p. ej., cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo), recopilar información sobre los efectos secundarios que la terapia de combinación puede causar y evaluar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos en el contexto de la terapia de combinación.

Intervención: Los pacientes reciben 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N -metilbenzamida a una dosis de 240 mg por día. Sin embargo, el ajuste de dosis de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridina-3-ilo)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]oct-5-ilo]-2-fluoro-N-metilbenzamida (120 mg a 480 mg por día) se considerará durante el ensayo si se considera necesario. El inhibidor de CYP17 acetato de abiraterona se administrará a una dosis de 1000 mg una vez al día. Sin embargo, el ajuste de la dosis de acetato de abiraterona (500 mg a 1000 mg por día) se considerará durante el ensayo si se considera necesario. Los pacientes que reciben acetato de abiraterona también recibirán prednisona (5 mg) dos veces al día.

Medidas de resultado: Respuesta del PSA en general y de 12 semanas (disminución de PSA por $\geq$ 50% a partir de la línea de base); tiempo para la progresión del PSA; supervivencia general (OS); PFS (supervivencia libre de progresión por CT/MRI/radio-trazador); calidad de vida (QOL); efectos secundarios; farmacocinética (PK); respuesta tumoral y/o control de la enfermedad; proporción de pacientes que tienen respuesta completa o parcial o enfermedad estable en puntos de tiempo definidos; biomarcadores predictivos de respuesta clínica.

Elegibilidad: Sujetos masculinos mayores de 18.

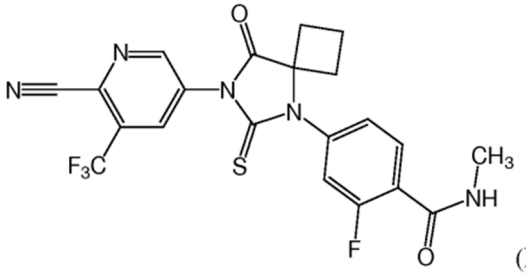
Criterios de inclusión: Adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente (por ejemplo, cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo); cáncer de próstata resistente a la castración demostrado durante la terapia de privación continua de andrógenos (ADT)/post orquiectomía, definida como 3 aumentos consecutivos de PSA, con 1 semana de diferencia, lo que resulta en dos aumentos del 50% sobre el nadir, con el último PSA > 2 ng/mL; mantener los niveles de testosterona castrada (< 50 ng/dL [1,72 nmol/L]) dentro de las 4 semanas de la aleatorización y durante todo el estudio; los pacientes que actualmente reciben tratamiento de prevención de pérdida ósea con agentes de conservación ósea (p. ej., bifosfonatos, denosumab [Prolia®]) deben recibir dosis estables durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización; los pacientes que recibieron un antiandrógeno de primera generación (p. ej., bicalutamida, flutamida, nilutamida) como parte de una terapia de bloqueo de andrógenos combinada inicial o como terapia hormonal de segunda línea deben mostrar una progresión continua de la enfermedad (PSA) fuera del antiandrógeno durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización; deben haber transcurrido al menos 4 semanas desde el uso de inhibidores de la reductasa 5-**α** (p. ej., dutasterida, finasterida, aminoglutetamida), estrógenos y cualquier otra terapia contra el cáncer antes de la aleatorización, incluida la quimioterapia administrada en el entorno adyuvante/neoadyuvante (p. ej., ensayo clínico); deben haber transcurrido al menos 4 semanas de una cirugía mayor o radioterapia antes de la aleatorización.

Criterio de exclusión: Quimioterapia previa, CYP17 previa o terapia antiandrogénica de segunda generación, metástasis en el SNC, antecedentes de convulsiones.

Los ejemplos y realizaciones descritas en este documento son solo para fines ilustrativos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo en un paciente humano varón, que comprende administrar oralmente el compuesto de Fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

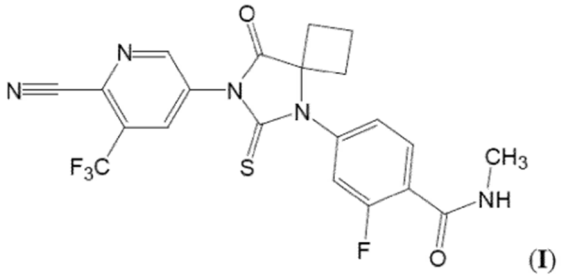


a un paciente humano varón que necesite dicho tratamiento a una dosis de aproximadamente 30 mg por día a aproximadamente 480 mg por día, en combinación con acetato de abiraterona y prednisona.

2. Un compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el acetato de abiraterona se administra a una dosis en un rango de 500 mg por día a 1000 mg por día y la prednisona se administra a una dosis de 5 mg dos veces al día.

3. Un compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 2, comprendiendo el método además el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de leuprolida, acetato de goserelina, degarelix, ozarelix, ABT-620 (elagolix), TAK-385 (relugolix), EP-100 o KLH-2109.

4. El compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

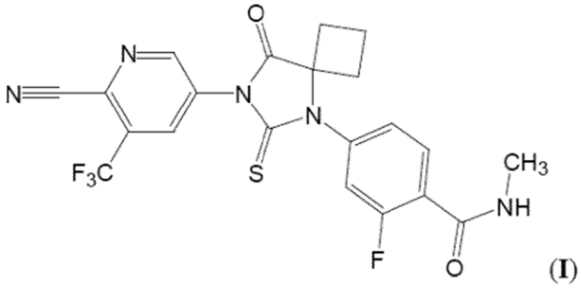


,

el acetato de abiraterona y la prednisona se administran adicionalmente en combinación con acetato de leuprolida.

5. El compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el acetato de leuprolida se administra como una inyección de depósito a una dosis de 7,5 mg cada 4 semanas, o 22,5 mg cada 3 meses , o 30 mg cada 4 meses, o 45 mg cada 6 meses.

6. El compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



,

el acetato de abiraterona y la prednisona se administran adicionalmente en combinación con acetato de goserelina.

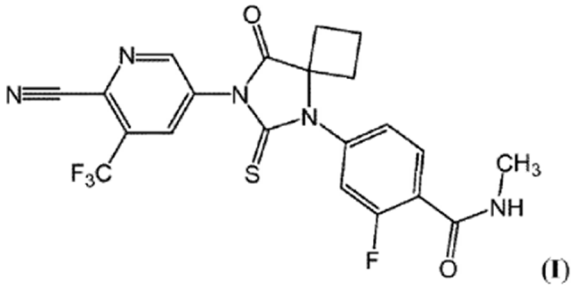
7. El compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el acetato de goserelina se administra como un implante subcutáneo a una dosis de 3,6 mg cada 4 semanas o 10,8 mg cada 12 semanas.

8. Un compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (**I**) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis de aproximadamente 240 mg por día.

9. El compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el acetato de abiraterona se administra a una dosis en un intervalo de 500 mg por día a 1000 mg por día.

10. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (**I**), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en la composición en un intervalo de 30 mg a 480 mg;



(I) ,

(b) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable;

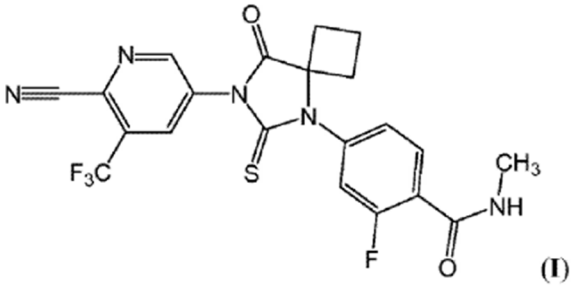
(c) acetato de abiraterona; y

(d) prednisona,
para uso en un método de tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico o cáncer de próstata localizado de alto riesgo en un paciente humano varón.

11. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en la que la composición farmacéutica es una cápsula de gelatina blanda.

12. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10 u 11, en la que la composición farmacéutica es una forma de dosificación unitaria única.

13. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en la que la forma de dosificación de unidad única contiene 30 mg del compuesto de fórmula (**I**) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I) .