

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 732**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2020** **PCT/IB2020/061957**
87 Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2021** **WO21124096**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2020** **E 20828324 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023** **EP 4076465**

54 Título: **Régimen de tratamiento del cáncer una vez al día con un inhibidor de PRMT5**

30 Prioridad:

18.12.2019 US 201962949688 P
17.08.2020 US 202063066755 P
02.11.2020 US 202063108745 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2024

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
66 Hudson Boulevard East
New York, NY 10001-2192, US

72 Inventor/es:

LI, MENG;
LIAO, KAI-HSIN y
YAMAZAKI, SHINJI

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 969 732 T3

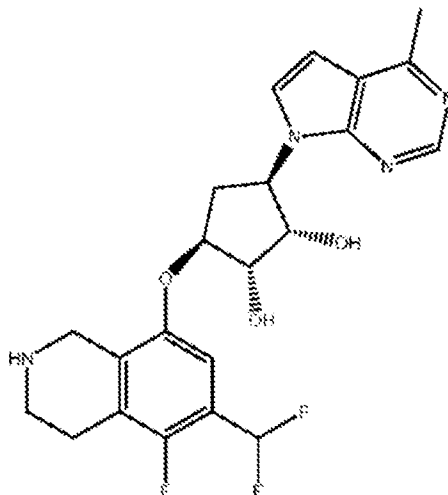
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Régimen de tratamiento del cáncer una vez al día con un inhibidor de PRMT5

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la administración una vez al día del inhibidor de PRMT5: (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol (Compuesto 1), que tiene la estructura:

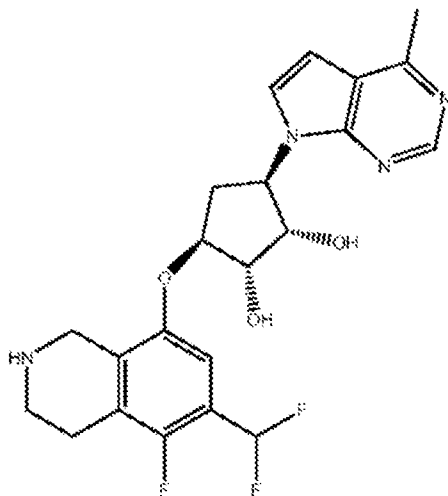


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cánceres, ya sea solo como monoterapia o en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

10 **Antecedentes de la invención**

La patente estadounidense n.º 10.220.037 divulga varios compuestos y composiciones conocidos por inhibir la PRMT5 y tratar varias indicaciones de cáncer. Entre estos compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 10.220.037 se encuentra (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol:



15

(Compuesto 1) y su sal farmacéuticamente aceptable.

Los datos preclínicos que evalúan el perfil PK del Compuesto 1 demostraron perfiles PK predichos aceptables en humanos. Brevemente, se predijo que el aclaramiento plasmático in vivo (CL) en humanos era de ~3 y ~0,6 mL/min/kg

a partir de microsomas hepáticos y hepatocitos humanos, respectivamente. Se utilizó el valor conservador de ~3 mL/min/kg de microsomas de hígado humano como CL previsto. Se predijo un volumen de distribución (Vss) en estado estacionario en humanos de 1,6 L/kg basado en el escalado del Vss medio no unido de ratas y perros teniendo en cuenta la unión a proteínas plasmáticas humanas. Se prevé una vida media ($t_{1/2}$) de ~6 h calculada mediante la ecuación: $t_{1/2} = 0,693 \cdot V_{ss} / CL$.

Además, basándose en la semivida prevista de ~6 horas para el compuesto 1, se predijo que la relación pico/completa en humanos sería menor tras una dosis de dos veces al día (BID) (~4) que tras una dosis diaria (QD) (~8 o más). Por lo general, son más deseables los cocientes pico a valle más bajos, ya que pueden ayudar a minimizar los posibles efectos adversos relacionados con la $C_{máx}$ (si los hubiera), manteniendo al mismo tiempo los efectos terapéuticos.

Estos cálculos, y en particular la proyección de la semivida, se incorporaron al diseño de un ensayo clínico de fase I del compuesto 1 [Estudio NCT03854227; A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Doses Of [Compound 1] (PRMT Inhibitor) in Participants with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, Head And Neck Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Cancer, Endometrial Cancer, Cervical Cancer And Bladder Cancer; first posted 26 FEB 2019] que incluyó dosis BID (dos veces al día) de 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 30 mg y 60 mg de Compuesto 1. La dosificación BID (dos veces al día) se aplicó a todas las dosis que se consideraron potencialmente terapéuticas para limitar (es decir, disminuir) la relación pico-caudal prevista del compuesto 1, en vista de la semivida prevista de ~6 horas del compuesto 1.

El actual esquema de dosificación BID (dos veces al día) para el compuesto 1 se tolera bien, pero la comodidad y el cumplimiento por parte del paciente mejorarían mucho si fuera posible un régimen de una vez al día. A este respecto, cabe señalar que las principales indicaciones del Compuesto 1 son diversos tipos de cáncer que suelen ir acompañados de dificultades físicas y emocionales de los pacientes para ejecutar el autocuidado. Además, muchos indicios de cáncer son más frecuentes con la edad y suelen ir acompañados de un deterioro de la memoria. Un régimen de una toma diaria sería especialmente útil para mejorar el cumplimiento y la comodidad entre estos pacientes y sus proveedores de atención sanitaria.

La proteína PRMT5 (Proteína Arginina Metiltransferasa 5) se encuentra tanto en el núcleo como en el citoplasma, y tiene múltiples sustratos proteicos como histonas, factores de transcripción y proteínas del espliceosoma. PRMT5 tiene un socio de unión, Mep50 (proteína 50 del metiloma) y funciona en múltiples complejos proteicos. PRMT5 está asociada a complejos de remodelación de la cromatina (SWI/SNF, NuRD) y controla epigenéticamente genes implicados en el desarrollo, la proliferación celular y la diferenciación, incluidos supresores tumorales, mediante la metilación de histonas (Karkhanis, V. *et al.*, Versatility of PRMT5 Induced Methylation in Growth Control and Development, *Trends Biochem Sci* 36(12) 633-641 (2011)). PRMT5 también controla la expresión génica mediante la asociación con complejos proteicos que reclutan a PRMT5 para metilar varios factores de transcripción p53 (Jansson, M. *et al.*, Arginine Methylation Regulates the p53 Response, *Nat. Cell Biol.* 10, 1431-1439 (2008)); E2F1 (Zheng, S. *et al.*, Arginine Methylation-Dependent Reader-Writer Interplay Governs Growth Control by E2F-1, *Mol Cell* 52(1), 37-51 (2013)); HOXA9 (Bandyopadhyay, S. *et al.*, HOXA9 Methylation by PRMT5 is Essential for Endothelial Cell Expression of Leukocyte Adhesion Molecules, *Mol. Cell Biol.* 32(7):1202-1213 (2012)); y NFkB (Wei, H. *et al.*, PRMT5 dimethylates R30 of the p65 Subunit to Activate NFkB, *PNAS* 110(33), 13516-13521 (2013)). En el citoplasma, PRMT5 tiene un conjunto diverso de sustratos implicados en otras funciones celulares, incluyendo el empalme de ARN (proteínas Sm), el ensamblaje de golgi (gm130), la biogénesis de ribosomas (RPS10), el silenciamiento génico mediado por piRNA (proteínas Piwi) y la señalización de EGFR (Karkhanis, 2011).

PRMT5 se sobreexpresa en muchos tipos de cáncer y se ha observado en muestras de pacientes y líneas celulares, incluyendo linfoma y leucemia de células B (Wang, 2008) y los siguientes tumores sólidos: gástrico (Kim 2005) esofágico (Aggarwal, 2010), mama (Powers, 2011), pulmón (Gu, 2012), próstata (Gu, 2012), melanoma (Nicholas 2012), colon (Cho, 2012) y ovario (Bao, 2013). En muchos de estos cánceres, la sobreexpresión de PRMT5 se correlacionaba con un mal pronóstico.

Las referencias a procedimientos de tratamiento en el resumen y la descripción detallada de la invención en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

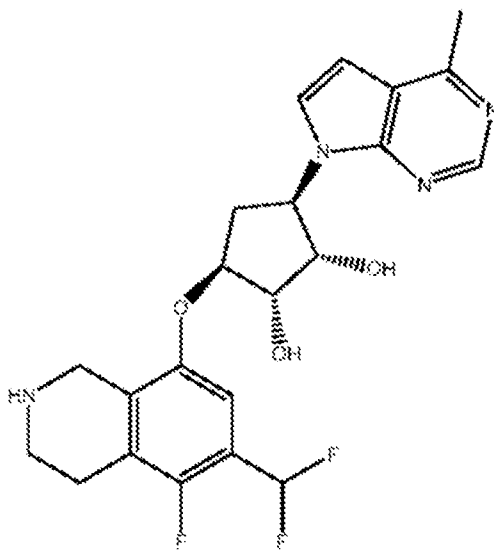
Sumario de la invención

La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que la dosificación QD (una vez al día) es posible con el Compuesto 1, y que la dosificación QD daría lugar en los pacientes a unos cocientes pico/vía sustancialmente menores de lo que se había predicho anteriormente basándose en datos preclínicos.

Además, la invención reside en el descubrimiento de una forma de dosificación única del Compuesto 1 diseñada para ser dosificada en un esquema QD.

En consecuencia, en un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar el crecimiento celular anormal en un sujeto, dicho procedimiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de (1 S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrolol[2,3-

d]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol (Compuesto 1) que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no más de una vez al día (por ejemplo, una vez al día).

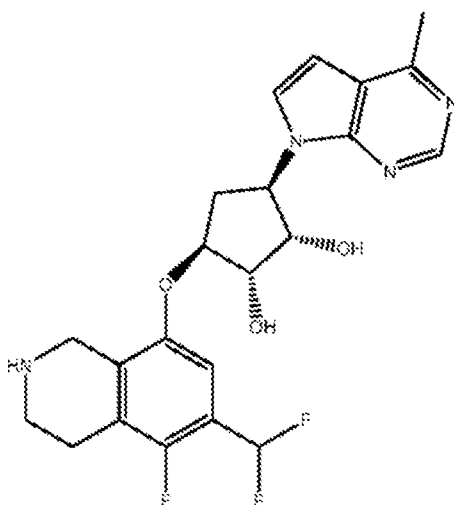
En algunas realizaciones, el crecimiento celular anormal se trata inhibiendo la actividad de las proteínas PRMT5 en dicho sujeto. En algunas realizaciones, el crecimiento celular anormal es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de glándula tiroides, cáncer de glándula paratiroides, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de partes blandas, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma de tronco encefálico y adenoma hipofisario. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CECC), un cáncer de esófago, un cáncer de endometrio, un cáncer de cuello de útero, un cáncer de vejiga, un carcinoma urotelial o un cáncer de páncreas.

En algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una forma de dosificación seleccionada entre uno o más comprimidos, una o más cápsulas, una solución líquida, una suspensión líquida o un jarabe. En algunas realizaciones, la administración del Compuesto 1 tiene lugar durante siete días consecutivos.

En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante un ciclo que comprende veintiocho días consecutivos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1-24 ciclos, como 4 ciclos, 6 ciclos, 12 ciclos o 24 ciclos.

En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra a un sujeto a una dosis de aproximadamente 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg o 150 mg una vez al día.

En otro aspecto, la invención proporciona además un procedimiento para tratar el crecimiento celular anormal en un sujeto, dicho procedimiento comprende la administración oral a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol (Compuesto 1) que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no más de una vez al día (por ejemplo, una vez al día), y administración de una cantidad eficaz de un segundo o más agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico (por ejemplo, paclitaxel o docetaxel).

- 5 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se administra por vía intravenosa, subcutánea u oral. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se administra al sujeto de forma simultánea, concurrente o secuencial con el Compuesto 1.

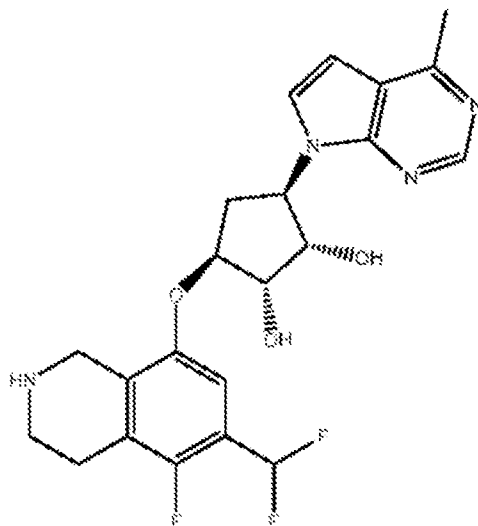
En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es docetaxel que se administra a 75mg/m² por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administración durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días).

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente bioterapéutico, como un anticuerpo. En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo PD-1 o PD-L1.

En algunas realizaciones, el sujeto tratado con los procedimientos de tratamiento aquí descritos se premedica con un corticosteroide antes del tratamiento.

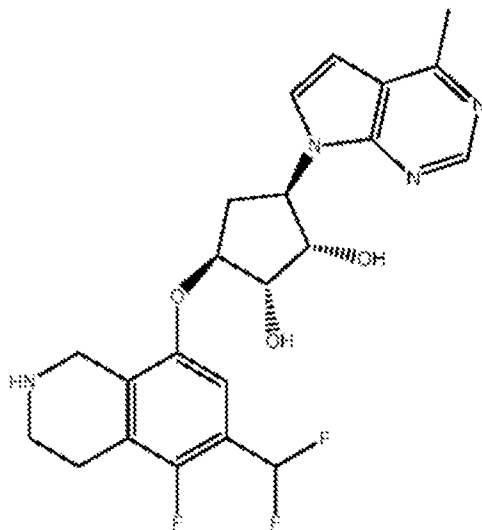
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer tratado con los procedimientos de tratamiento aquí descritos es recidivante, refractario o metastásico.

En otro aspecto, la invención proporciona además un medicamento (también denominado en el presente documento composición farmacéutica) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol (Compuesto 1) que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto no más de una vez al día (por ejemplo, una vez al día).

En otro aspecto, la invención proporciona además un medicamento (también denominado en el presente documento composición farmacéutica) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,2S,3S,5R)-10-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol (Compuesto 1) que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de una segunda agente terapéutico para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto no más de una vez al día 15 (por ejemplo, una vez al día).

Descripción detallada de los dibujos

FIG. 1 representa los perfiles PK medios del día 1 para el compuesto 1 dosificado BID a 2 mg.

FIG. 2 representa los perfiles PK medios en "estado estacionario" (día 15) para el compuesto 1 dosificado BID a 2 mg.

FIG. 3 representa los perfiles PK simulados en estado estacionario (QD y BID) descritos en el Ejemplo 1.

FIG. 4 representa el esquema del estudio clínico para monoterapia y terapia combinada con el compuesto 1.

FIG. 5 representa los perfiles PK medios en estado estacionario para el Compuesto 1 dosificado QD a 4 mg.

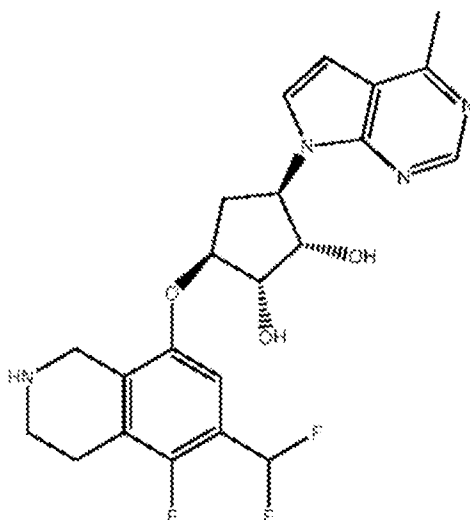
FIG. 6 representa los perfiles PK medios en estado estacionario para el Compuesto 1 dosificado QD a 6 mg.

FIG. 7 representa los perfiles PK medios en estado estacionario para el Compuesto 1 dosificado QD a 8 mg.

FIG. 8 representa el marcador farmacodinámico (PD) sanguíneo SDMA (Dimetilarginina Simétrica) inhibición con el Compuesto 1.

Descripción detallada de la invención

La invención aquí divulgada se dirige a procedimientos de tratamiento del crecimiento celular anormal (por ejemplo, cáncer) en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PRMT5. Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar el crecimiento celular anormal en un sujeto, dicho procedimiento comprende (p. ej, administración oral) a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol (Compuesto 1) que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no más de una vez al día (por ejemplo, una vez al día).

En algunas realizaciones, el procedimiento descrito en el presente documento comprende además la administración de una cantidad eficaz de un segundo o más agente terapéutico, como un agente quimioterapéutico o un agente bioterapéutico.

Definiciones

La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención y los Ejemplos incluidos en el presente documento. Debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento tiene por objeto describir únicamente realizaciones específicas y no pretende ser limitativa. Además, debe entenderse que, a menos que se defina específicamente en el presente documento, la terminología utilizada en el mismo debe recibir su significado tradicional tal como se conoce en la técnica pertinente.

En el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, "un" sustituyente incluye uno o más sustituyentes.

El término "aproximadamente" que se utiliza para modificar un parámetro definido numéricamente significa que el parámetro puede variar hasta un 10% por encima o por debajo del valor numérico establecido para ese parámetro, es decir, $\pm 10\%$. Por ejemplo, una dosis de "aproximadamente 5 mg/kg" debe entenderse como "5 mg/kg $\pm 10\%$ ", es decir, la dosis puede variar entre 4,5 mg/kg y 5,5 mg/kg, a menos que se especifique lo contrario.

Los términos "paciente" o "sujeto" se refieren a cualquier sujeto individual para el que se desee una terapia o que participe en un ensayo clínico, un estudio epidemiológico o se utilice como control, incluidos los seres humanos y los pacientes veterinarios mamíferos como el ganado vacuno, los caballos, los perros y los gatos. En ciertas realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

El término "tratar" o "tratar" el cáncer o una afección o enfermedad asociada, tal como se utiliza aquí, significa administrar una terapia según la presente invención a un sujeto que tiene cáncer o una afección o enfermedad asociada para lograr al menos un efecto terapéutico positivo. El término "tratamiento", tal y como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar tal y como se define "tratar" más arriba. El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

Como se utiliza en el presente documento, "administrar" se refiere a la administración de un agente terapéutico a un sujeto, utilizando cualquiera de los diversos procedimientos y sistemas de administración conocidos por los expertos en la materia. Las vías de administración ejemplares incluyen la intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, espinal u otras vías parenterales de administración, por ejemplo mediante inyección o infusión. La expresión "administración parenteral" utilizada en el presente documento se refiere a modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, generalmente por inyección, e incluye, sin limitación, la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intralinfática, intralesional, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal, así como la electroporación in vivo. Un agente terapéutico puede administrarse por vía no parenteral o por vía oral. Otras vías no parenterales incluyen una vía de administración tópica, epidérmica o mucosa, por ejemplo, intranasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica. La administración también puede realizarse, por ejemplo, una vez, varias veces y/o durante uno o varios periodos prolongados.

El término "BID" (o "bid" o "b.i.d.") significa que la medicación se administra dos veces al día. Por ejemplo, 8 mg BID representa una dosis diaria de 16 mg administrada en una primera y segunda dosis diaria de 8 mg.

El término "QD" (o "qd" o "q.d.") significa que el medicamento se administra una vez al día

- 5 Los términos "régimen de tratamiento", "protocolo de dosificación" y "régimen de dosificación" se utilizan indistintamente para referirse a la dosis y el momento de administración de cada agente terapéutico en una combinación de la invención.

"Mejoría" significa una disminución o mejora de uno o más síntomas tras el tratamiento con una combinación descrita en el presente documento, en comparación con la no administración de la combinación. "Mejorar" también incluye acortar o reducir la duración de un síntoma.

- 10 Tal como se utiliza en el presente documento, una "dosis eficaz" o "cantidad eficaz" de fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para efectuar uno o varios efectos beneficiosos o deseados, incluidos los síntomas bioquímicos, histológicos y/o conductuales, de la enfermedad, sus complicaciones y los fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. Para uso terapéutico, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto administrado que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno tratado. Una dosis eficaz puede administrarse en una o más administraciones.
- 15 A efectos de la presente invención, una dosis eficaz de fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para llevar a cabo un tratamiento profiláctico o terapéutico, ya sea directa o indirectamente. Como se entiende en el contexto clínico, una dosis eficaz de fármaco, compuesto o composición farmacéutica puede o no lograrse en conjunción con otro fármaco, compuesto o composición farmacéutica.

- 20 Farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico en cuanto a composición, formulación, estabilidad, aceptación por parte del paciente y biodisponibilidad.

- 25 La relación pico a valle se refiere a la relación entre la concentración máxima ($C_{\max}$) y la concentración mínima ($C_{\min}$) del compuesto 1 observada. Para la presente invención, es relevante la relación entre el pico y el valle durante el intervalo de dosificación en "estado estacionario" (día 15).

La semivida, por ejemplo la semivida del compuesto 1, se refiere al tiempo que tarda la concentración plasmática del compuesto 1 en disminuir en un 50%, calculado mediante la ecuación: $0.693 \cdot V_{ss}/CL$ donde V_{ss} es el volumen de distribución en estado estacionario y CL es el aclaramiento plasmático.

- 30 "Agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer y/o de enfermedades asociadas al cáncer. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de la cinasa, alcaloides de plantas tóxicas para el huso, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, fotosensibilizadores, antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), antiprogesteronas, reguladores de los receptores de estrógenos (ERD) antagonistas de los receptores de estrógenos, agonistas de la hormona liberadora de hormona leutinizante, antiandrógenos, inhibidores de la aromatasa, inhibidores del EGFR, inhibidores del VEGF y oligonucleótidos antisentido que inhiben la expresión de genes implicados en la proliferación celular anormal o el crecimiento tumoral.
- 35 Los agentes quimioterapéuticos se describen con más detalle en el presente documento.

- 40 "Quimioterapia", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un agente quimioterapéutico, tal como se ha definido anteriormente, o a una combinación de dos, tres o cuatro agentes quimioterapéuticos, para el tratamiento del cáncer y/o de enfermedades asociadas al cáncer. Cuando la quimioterapia consiste en más de un agente quimioterapéutico, los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse al paciente el mismo día o en días diferentes del mismo ciclo de tratamiento.

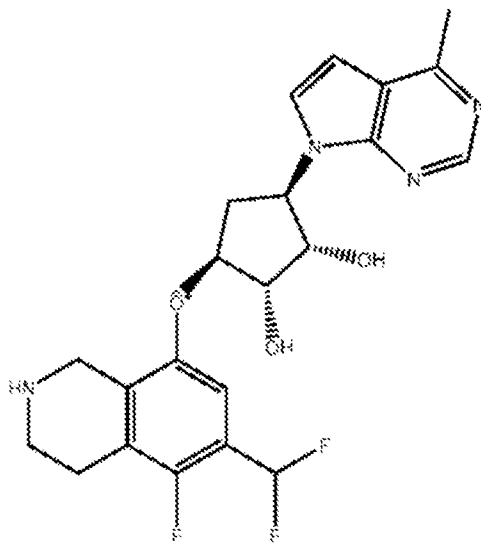
- 45 En el presente documento se describen procedimientos y materiales ejemplares, aunque en la práctica o ensayo de la presente invención también pueden utilizarse procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento. Los materiales, procedimientos y ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden ser limitativos

Procedimientos, usos y medicamentos

- 50 Los procedimientos de tratamiento de la presente invención se dirigen a la administración de un inhibidor de PRMT 5, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a un sujeto o sujetos que lo necesiten, para tratar crecimientos celulares anormales tales como cánceres. Estos cánceres suelen ser cánceres de tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CECC) y otros cánceres.

- 55 Así allí es proporcionó embodiments de la invención que incluye un procedimiento de tratar crecimiento celular anormal en un tema, procedimiento dicho que comprende administración oral a tema dicho de un therapeutically cantidad eficaz

de (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentane-1,2-diol (Compuesto 1) teniendo la estructura:



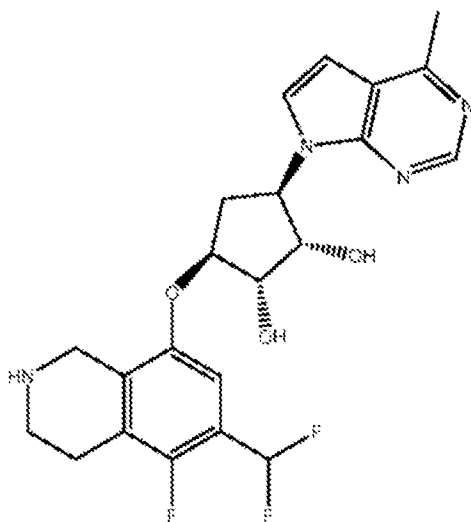
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no más de una vez al día (por ejemplo, una vez al día).

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1 incluyen el acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloreto/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftalato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato, aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina, tosilato y sales de zinc. Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts": Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 15 En algunas realizaciones de la invención, el crecimiento celular anormal se trata inhibiendo la actividad de las proteínas PRMT5 en dicho sujeto. En algunas realizaciones, el crecimiento celular anormal es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, 20 cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de glándula tiroides, cáncer de glándula paratiroides, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de partes blandas, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma de tronco encefálico y adenoma hipofisario.

- 25 En otras realizaciones, las indicaciones tratadas por los procedimientos inventivos incluyen cánceres seleccionados entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CECC), cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, carcinoma urotelial o cáncer de páncreas.

- 30 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para tratar el crecimiento celular anormal (por ejemplo, cáncer) en un sujeto, dicho procedimiento comprende la administración oral a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-yl)oxy)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pyrimidin-7-yl)ciclopentano-1,2-diol (Compuesto 1) que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no más de una vez al día (por ejemplo, una vez al día), y comprendiendo además la administración de una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede comprender uno o más de un agente quimioterapéutico, un agente bioterapéutico, un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un corticosteroide. Otros agentes terapéuticos para su uso en la terapia combinada de la presente invención incluyen una vacuna contra el cáncer, terapia celular inmunitaria (por ejemplo, terapia basada en células CAR-T), radioterapia, una vacuna, una terapia de citoquinas (por ejemplo, citoquinas inmunoestimuladoras que incluyen diversas proteínas de señalización que estimulan la respuesta inmunitaria, como interferones, interleuquinas y factores de crecimiento hematopoyético), una citoquina dirigida, un inhibidor de otras vías inmunosupresoras, un inhibidor de la angiogénesis, un activador de células T, un inhibidor de una vía metabólica, un inhibidor de mTOR (diana mecanicista de la rapamicina) (por ejemplo, rapamicina, derivados de la rapamicina, sirolimus, temsirolimus, everolimus y deforolimus), un inhibidor de una vía de la adenosina, un inhibidor de la gamma secretasa (p. ej., nirogacestat), un inhibidor de la tirosina cinasa, incluidos, entre otros, INLYTA®, inhibidores de la ALK (linfoma cinasa anaplásico) (p. ej., crizotinib, ceritinib, alectinib y sunitinib), un inhibidor de BRAF (por ejemplo, vemurafenib y dabrafenib), un inhibidor de PI3K, un inhibidor de HPK1, un modificador epigenético, un inhibidor o depletor de células Treg y/o de células supresoras derivadas de mieloides, un inhibidor de JAK (Janus quinasa) (por ejemplo, ruxolitinib y tofacitinib, varicitinib, filgotinib, gandotinib, lestaurtinib, momelotinib, pacritinib y upadacitinib), un inhibidor de STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) (por ejemplo, STAT1, STAT3 y STAT5, como la fludarabina), un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) u otro inhibidor del ciclo celular, un agente inmunogénico (por ejemplo, células cancerosas atenuadas, antígenos tumorales, células presentadoras de antígenos, como células dendríticas, pulsadas con antígeno derivado del tumor o ácidos nucleicos, un inhibidor de MEK (p. ej., trametinib, cobimetinib, binimetinib y selumetinib), un inhibidor de GLS1, un inhibidor de PARP (p. ej., talazoparib, olaparib, rucaparib, niraparib), un virus oncolítico, terapias génicas que incluyan ADN, ARN administrado directamente o mediante virus adenoasociados (AAV) o nanopartículas, un modulador de la respuesta inmunitaria innata (p. ej., TLRs, KIR, NKG2A), un inhibidor de IDO (Indoleamina-pirrol 2,3- dioxigenasa), un agonista de PRR (Receptores de Reconocimiento de Patrones), y células transfectadas con genes que codifican citoquinas inmunoestimulantes tales como pero no limitadas a GM-CSF).

Los procedimientos de tratamiento aquí descritos pueden comprender la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos. Entre los ejemplos de agentes quimioterapéuticos se incluyen agentes alquilantes como la tiotepa y la ciclofosfamida; alquilsulfonatos como el busulfán, el improsulfán y el piposulfán; aziridinas como la benzodopa, la carboquona, la meturedopa y la uredopa; etileniminas y metilamelaminas, como altretamina, trietilenemelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán); briostatina; calilistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictiina; espongistatina; mostazas nitrogenadas como clorambucilo, clorafanfazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo; nitrosureas como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como los antibióticos de enediina (p. ej. p. ej. calicheamicina, especialmente calicheamicina gammall y calicheamicina phil 1, véase, p. ej. Agnew, Chern. Inti. Ed. Engl, 33:183-186 (1994); dinemicina, incluida la dinemicina A; bifosfonatos, como el clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y los cromóforos antibióticos relacionados enediyne), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L- norleucina, doxorubicina (incluida la morfolino-doxorrubicina,

cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas como la mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como el metotrexato y el 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico como la denopterina, el metotrexato, la pteropterina, el trimetrexato; análogos de las purinas como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de las pirimidinas como ancitabina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antiadrenales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico como ácido folínico; FOLFOX incluyendo ácido folínico, 5-FU y oxaliplatino; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidamina; maytansinoides como la maytansina y las ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; razoxano; rizoxina; sizofuran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2, 2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej. g. paclitaxel y docetaxel; clorambucil; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos del platino, como carboplatino; cisplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como el ácido retinoico; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Los procedimientos aquí descritos pueden comprender la administración de uno o más agentes bioterapéuticos tales como anticuerpos. Ejemplos de anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-CD3, un anticuerpo anti-CD4, un anticuerpo anti-CD8, un anticuerpo anti-4-1 BB, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-TIM3, un anticuerpo anti-LAG3, un anticuerpo anti-TIGIT, un anticuerpo anti-
 25 OX40, un anticuerpo anti-IL-7R α (CD127), un anticuerpo anti-IL-8, un anticuerpo anti-IL-15, un anticuerpo anti-HVEM, un anticuerpo anti-BTLA, un anticuerpo anti-CD38, un anticuerpo anti-CD40, un anticuerpo anti-CD40L, un anticuerpo anti-CD47, un anticuerpo anti-CSF1R, un anticuerpo anti-CSF1, un anticuerpo anti-IL-7R, un anticuerpo anti-MARCO, un anticuerpo anti-CXCR4, un anticuerpo anti-VEGF, un anticuerpo anti-VEGFR1, un anticuerpo anti-
 30 VEGFR2, un anticuerpo anti-TNFR1, un anticuerpo anti-TNFR2, un anticuerpo biespecífico anti-CD3, un anticuerpo anti-CD19, un anticuerpo anti-CD20, un anticuerpo anti-Her2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-ICOS, un anticuerpo anti-CD22, un anticuerpo anti-CD52, un anticuerpo anti-CCR4, un anticuerpo anti-CCR8, un anticuerpo anti-CD200R, un anticuerpo anti-VISG4, un anticuerpo anti-CCR2, un anticuerpo anti-LILRB2, un anticuerpo anti-CXCR4, un anticuerpo anti-CD206, un anticuerpo anti-CD163, un anticuerpo anti-KLRG1, un anticuerpo anti-FLT3, un
 35 anticuerpo anti-B7-H4, un anticuerpo anti-B7-H3, un anticuerpo KLRG1, un anticuerpo BTN1A1, un anticuerpo BCMA, un anticuerpo anti-SLAMF7, un anticuerpo anti-avb8, un anticuerpo anti-CD80, o un anticuerpo anti-GITR.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un anticuerpo anti-PD-1 o un anticuerpo anti-PD-L1. Algunos ejemplos de anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1 son, entre otros, atezolizumab (TECENTRIQ®, MPDL3280A, Roche Holding AG), durvalumab (IMFINZI®, AstraZeneca PLC), nivolumab (OPDIVO®, ONO-4538, BMS-936558, MDX1106, Bristol-Myers Squibb Company), pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3475, lambrolizumab, Merck & Co., Inc.), BCD-100 (BIOCAD Biopharmaceutical Company), tislelizumab (BGB-A317, BeiGene Ltd./Celgene Corporation), genolimzumab (CBT-501, CBT Pharmaceuticals), CBT-502 (CBT Pharmaceuticals), GLS-010 (Harbin Gloria Pharmaceuticals Co., Ltd.), sintilimab (IBI308, Inovvent Biologies, Inc.), WBP3155 (CStone Pharmaceuticals Co., Ltd. (CStone Pharmaceuticals Co.), AMP-224 (GlaxoSmithKline plc), BI 754091 (Boehringer Ingelheim GmbH), BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb Company), CA-170 (Aurigene Discovery Technologies), FAZ053 (Novartis AG), espartalizumab (PDR001, Novartis AG), LY3300054 (Eli Lilly & Company), MEDI0680 (AstraZeneca PLC), PDR001 (Novartis AG), sasanlimab (PF-06801591, Pfizer Inc.), cemiplimab (LIBTAYO®, REGN2810, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), camrelizumab (SHR-1210, Incyte Corporation), TSR-042 (Tesarro, Inc.), AGEN2034 (Agenus Inc.), CX-072 (CytomX Therapeutics, Inc.), JNJ-63723283 (Johnson & Johnson), MGD013 (MacroGenics, Inc.), AN-2005 (Adlai Nortye), ANA011 (AnaptysBio, Inc.), ANB011 (AnaptysBio, Inc.), AUNP-12 (Pierre Fabre Medicament S.A.), BBI-801 (Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.), BION-004 (Aduro Biotech), CA-327 (Aurigene Discovery Technologies), CK-301 (Fortress Biotech, Inc.), ENUM 244C8 (Enumeral Biomedical Holdings, Inc.), FPT155 (Five Prime Therapeutics, Inc.), FS118 (F-star Alpha Ltd.), hAb21 (Stainwei Biotech, Inc.), J43 (Transgene S.A.), JTX-4014 (Jounce Therapeutics, Inc.), KD033 (Kadmon Holdings, Inc.), KY-1003 (Kymab Ltd.), MCLA-134 (Merus B.V.), MCLA-145 (Merus B.V.), PRS-332 (Pieris AG), SHR-1316 (Atridia Pty Ltd.), STI-A1010 (Jounce Therapeutics, Inc.), STI-A1010 (Sorrento Therapeutics, Inc.), STI-A1014 (Sorrento Therapeutics, Inc.), STI-A1110 (Les Laboratoires Servier) y XmAb20717 (Xencor, Inc.).

El segundo agente terapéutico para su uso en los procedimientos descritos en la presente invención puede dirigirse o estar dirigido a, por ejemplo, 5T4; A33; receptor de alfa-folato 1 (por ej. mirvetuximab soravtansina); Alk-1; BCMA (por ejemplo, véase WO2016166629 y otros divulgados en el presente documento); BTN1A1 (por ejemplo, véase WO2018222689); CA19-9; CA-125 (por ejemplo, abagovomab); Carboanhidrasa IX; CCR2; CCR4 (por ej. mogamulizumab); CCR5 (p. ej. leronlimab); CCR8; CD3 (p. ej. blinatumomab (CD3/CD19 biespecífico), PF-06671008 (CD3/P-cadherina biespecífico), PF-06863135 (CD3/BCMA biespecífico)); CD19 (p. ej. p. ej., blinatumomab, MOR208);

CD20 (p. ej., ibritumomab tiuxetan, obinutuzumab, ofatumumab, rituximab, ublituximab); CD22 (inotuzumab ozogamicin, moxetumomab pasudotox); CD25; CD28; CD30 (p. ej., brentuximab vudotox). por ejemplo, brentuximab vedotin); CD33 (por ejemplo, gemtuzumab ozogamicina); CD38 (por ejemplo, daratumumab, daratumumab e hialuronidasa, e isatuximab); CD40; CD-40L; CD44v6; CD47 (por ejemplo, Hu5F9-G4); CD40; CD40; CD40L; CD44v6; CD47 (por ejemplo, Hu5F9-G4). p. ej. Hu5F9-G4, CC-90002, SRF231, B6H12); CD52 (p. ej. alemtuzumab); CD56; CD63; CD79 (p. ej. polatuzumab vedotin); CD80; CD86; CD123; CD276 I B7-H3 (p. ej. omburtamab); CDH17; CEA; ClhCG; CTLA-4 (p. ej., ipilimumab, tremelimumab), CXCR4; desmogleína 4; DLL3 (p. ej., rovalpituzumab tesirina); DLL4; E-cadherina; EDA; EDB; EFNA4; EGFR (p. ej., cetuximab, cetuximab vedotin); CD79; CD86; CD123; CD276 I cetuximab, mafodotina depatuxizumab, necitumumab, panitumumab); EGFRvIII; Endosialina; EpCAM (p. ej., oportuzumab monatox); FAP; Receptor de acetilcolina fetal; FLT3 (p. ej., véase WO2018/22, p. ej., enp. ej., véase WO2018/220584); 4-1BB (CD137) [p. ej., utomilumab/PF- 05082566 (véase WO2012/032433) o urelumab/BMS-663513], GD2 (p. ej., dinutuximab, 3F8); GD3; GTR (p. ej., TRX518); GloboH; GM1; GM2; HER2/neu [p. ej., margetuximab, 3F8]; HER2/neu [p. ej., oportuzumab monatox]. p. ej., margetuximab, pertuzumab, trastuzumab; adotrastuzumab emtansina, trastuzumab duocarmazina, PF-06804103 (véase US8828401)]; HER3; HER4; ICOS; IL-10; ITG-AvB6; LAG-3 (p. ej., relatlimab, IMPI-TRX518). p. ej., relatlimab, IMP701); Lewis-Y; LG; Ly-6; M-CSF [p. ej., PD-0360324 (véase US7326414)]; IgE (unida a membrana); MCSP; mesotelina; Receptor MIS tipo II; MUC1; MUC2; MUC3; MUC4; MUC5AC; MUC5B; MUC7; MUC16; Notch1; Notch3; Nectin-4 (p. ej., enfortumab veden). p. ej. enfortumab vedotin); OX40 [p. ej. PF-04518600 (véase US7960515)]; P-Cadherina [p. ej. p. ej. PF-06671008 (véase WO2016/001810)]; PCDHB2; PD-1 [p. ej. BCD-100, camrelizumab, cemiplimab, genolimzumab (CBT-501), MEDI0680, nivolumab, pembrolizumab, sasanlimab (PF-06801591, véase WO2016/092419), sintilimab, spartalizumab, STI-A1110, tislelizumab, TSR-042, y otros descritos en el presente documento]; PD-L1 (p. ej. atezolizumab, durvalumab, BMS-936559 (MDX-1105), LY3300054, y otros descritos en el presente documento); PDGFRA (por ejemplo, olaratumab); antígeno de células plasmáticas; PolySA; PSCA; PSMA; PTK7 [por ejemplo PF-06647020 (véase US9409995)]; Ror1; SAS; SLAMF7 (por ejemplo, elotuzumab); SHH; SIRPa (por ejemplo, ED9, Effi-DEM); STEAP; sTn; TGF-beta; TIGIT; TIM-3; TMPRSS3; precursor del TNF-alfa; TROP-2 (por ejemplo, sacituzumab govitecan); TSPAN8; VEGF (por ejemplo, bevacizumab, brolucizumab); VEGFR1 (por ejemplo, ranibizumab); VEGFR2 (por ejemplo, ramucirumab, ranibizumab); y Wue-1.

Tratamiento

Cada agente terapéutico de los procedimientos de tratamiento aquí descritos (por ejemplo, el Compuesto 1 y uno o más agentes terapéuticos adicionales), puede administrarse solo o en un medicamento (también denominado aquí composición farmacéutica) que comprende el agente terapéutico y uno o más portadores, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables, según la práctica farmacéutica habitual.

Cada agente terapéutico de los procedimientos aquí descritos puede administrarse, solo como monoterapia, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por cualquier vía de administración enteral o parenteral adecuada. El término "vía enteral" de administración se refiere a la administración a través de cualquier parte del tracto gastrointestinal. Ejemplos de vías enterales son la vía oral, mucosa, bucal y rectal, o la vía intragástrica. "Vía parenteral" de administración se refiere a una vía de administración distinta de la vía enteral. Ejemplos de vías parenterales de administración incluyen la administración intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, intratumoral, intravesical, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, transtraqueal, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal, subcutánea o tópica. Los agentes terapéuticos de la divulgación pueden administrarse mediante cualquier procedimiento adecuado, como por ingestión oral, sonda nasogástrica, sonda de gastrostomía, inyección, infusión, bomba de infusión implantable y bomba osmótica. La vía y el procedimiento de administración adecuados pueden variar en función de una serie de factores, como el agente terapéutico específico utilizado, la tasa de absorción deseada, la formulación específica o la forma de dosificación utilizada, el tipo o la gravedad del trastorno tratado, el lugar específico de acción y las condiciones del paciente.

La administración oral de una forma de dosis sólida de un agente terapéutico puede presentarse, por ejemplo, en unidades discretas, como cápsulas duras o blandas, píldoras, cachés, pastillas para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de al menos un agente terapéutico. En otro aspecto, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulos. En otro aspecto, la forma de dosificación oral es sublingual, como, por ejemplo, una pastilla. En estas formas farmacéuticas sólidas, los agentes terapéuticos suelen combinarse con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

En otro aspecto, la administración oral de un agente terapéutico puede ser en forma de dosis líquida. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes de uso común en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden incluir adyuvantes, como agentes humectantes, emulsionantes, suspensores, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

En consecuencia, por ejemplo, en algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como monoterapia en una forma de dosificación seleccionada entre uno o más comprimidos, una o más cápsulas, una solución líquida, una suspensión líquida o un jarabe. En algunas realizaciones, la forma

farmacéutica es uno o más comprimidos, preferiblemente un único comprimido.

En algunos aspectos, los agentes terapéuticos se administran en forma de dosis parenteral. "Administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes, humectantes y/o suspensores adecuados, e incluyen formulaciones de depósito.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una forma de dosificación seleccionada entre uno o más comprimidos, una o más cápsulas, una solución líquida, una suspensión líquida o un jarabe, y un segundo agente terapéutico (por ejemplo, un agente quimioterapéutico como docetaxel o un agente bioterapéutico como un anticuerpo PD-1 o PD-L1) se administra por vía intravenosa.

En algunos aspectos, los agentes terapéuticos se administran en forma de dosis tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, la administración transdérmica, como a través de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, la administración intraocular o la administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, aerosoles, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que mejore la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Cuando los agentes terapéuticos se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo utilizando un parche del tipo de depósito y membrana porosa o de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999).

También pueden utilizarse con los agentes terapéuticos otros materiales portadores y modos de administración conocidos en el arte farmacéutico. Las consideraciones anteriores respecto a formulaciones eficaces y procedimientos de administración son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se trata, por ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3^{sup}.rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Para el tratamiento combinado, la selección de un régimen de dosificación (también denominado en el presente documento régimen de administración) para los procedimientos descritos en el presente documento puede depender de varios factores, incluida la tasa de recambio sérico o tisular de la entidad, el nivel de síntomas, la inmunogenicidad de la entidad y la accesibilidad de las células, tejido u órgano diana en el sujeto que se está tratando. Preferiblemente, un régimen de dosificación maximiza la cantidad de cada agente terapéutico administrado al paciente consistente con un nivel aceptable de efectos secundarios. Por consiguiente, la cantidad y la frecuencia de dosificación de cada agente terapéutico o quimioterapéutico de la combinación dependen en parte del agente terapéutico concreto, de la gravedad del cáncer que se esté tratando y de las características del paciente. Se dispone de orientación para seleccionar las dosis adecuadas de anticuerpos, citocinas y moléculas pequeñas. Véase, por ejemplo, Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, Reino Unido; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, Nueva York, NY; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, Nueva York, NY; Baert et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al. (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al. (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovit et al. (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602; Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57^a Ed); Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 57^a edición (noviembre de 2002). La determinación del régimen de dosificación apropiado puede ser realizada por el clínico, por ejemplo, utilizando parámetros o factores conocidos o sospechados en la técnica que afectan al tratamiento o que se prevé que afecten al tratamiento, y dependerá, por ejemplo, del historial clínico del paciente (por ejemplo, terapia previa), del tipo y estadio del cáncer a tratar y de biomarcadores de respuesta a uno o más de los agentes terapéuticos de la terapia combinada.

En algunos aspectos, puede administrarse a un sujeto una dosis fija de cada agente terapéutico (p. ej, Compuesto 1 en monoterapia o en terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como agentes quimioterapéuticos o agentes bioterapéuticos) de aproximadamente o de al menos aproximadamente 0,05 µg, 0,2 µg, 0,5 µg, 1 µg, 10 µg, 100 µg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 60 mg, 61 mg, 62 mg, 63 mg, 64 mg, 65 mg, 66 mg, 67 mg, 68 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 350 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg o 1500 mg, o superior. La dosis fija puede administrarse a intervalos de, por ejemplo, diariamente, cada dos

días, tres veces por semana, o una vez cada semana, dos semanas, tres semanas, mensualmente, una vez cada 2 meses, una vez cada 3 meses, una vez cada 4 meses, etc.

En algunos aspectos, cada agente terapéutico (por ejemplo, Compuesto 1 en monoterapia o en terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como agentes quimioterapéuticos o agentes bioterapéuticos) de los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento puede administrarse a un sujeto a una dosis de aproximadamente 0.05 µg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 900 mg/kg, de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 800 mg/kg, de aproximadamente 4 mg/kg a aproximadamente 700 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg, de aproximadamente 6 mg/kg a aproximadamente 550 mg/kg, de aproximadamente 7 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 8 mg/kg a aproximadamente 450 mg/kg, de aproximadamente 9 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico puede administrarse a un sujeto a una dosis de al menos aproximadamente 0,05 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,5 µg/kg, 1 µg/kg, 10 µg/kg, 100 µg/kg, 0,2 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg, 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg de peso corporal o más. Véase, por ejemplo, Yang et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434; Herold et al. (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698; Liu et al. (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451- 456; Portielji et al. (20003) Cancer Immunol. Inmunoterapia. 52:133-144.

En algunos aspectos, cada agente terapéutico (por ejemplo, el compuesto 1 en monoterapia o en terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como agentes quimioterapéuticos o agentes bioterapéuticos) de los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento puede administrarse a un sujeto a una dosis de aproximadamente 1mg/m² a aproximadamente 3000mg/ m², de aproximadamente 2mg/m² a aproximadamente 2000mg/m², de aproximadamente 3mg/m² a aproximadamente 1000mg/m², de aproximadamente 4mg/m² a aproximadamente 750mg/m², de aproximadamente 5mg/m² a aproximadamente 600 mg/m², de aproximadamente 6 mg/m² a aproximadamente 550 mg/m², de aproximadamente 7 mg/m² a aproximadamente 500 mg/m², de aproximadamente 8 mg/m² a aproximadamente 450 mg/m², de aproximadamente 9 mg/m² a aproximadamente mg/m². Por ejemplo, el segundo agente terapéutico puede administrarse a un sujeto a una dosis de al menos aproximadamente 5mg/m², 10mg/m², 15 mg/m², 20 mg/m², 25 mg/m², 30 mg/m², 35 mg/m², 40 mg/m², 45 mg/m², 50 mg/m², 55 mg/m², 60 mg/m², 65 mg/m², 70 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 85 mg/m², 90 mg/m², 95 mg/m², 100 mg/m², 105 mg/m², 110 mg/m², 115 mg/m², 120 mg/m², 130 mg/m², 135 mg/m², 140 mg/m², 145 mg/m², 150 mg/m², 155 mg/m², 160 mg/m², 165 mg/m², 170 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 185 mg/m², 190 mg/m², 195 mg/m² o 200 mg/m².

En algunos aspectos, los segundos agentes terapéuticos aquí descritos pueden administrarse al menos una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada 30 días, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses o una vez cada cuatro meses en dosis oral, IV (intravenosa) o SC (subcutánea).

Los procedimientos de tratamiento aquí descritos pueden continuar mientras el clínico que supervisa el cuidado del paciente considere que el procedimiento de tratamiento es eficaz. Los parámetros no limitantes que indican que el procedimiento de tratamiento es eficaz incluyen uno o más de los siguientes: reducción del tumor (en términos de peso y/o volumen); disminución del número de colonias tumorales individuales; eliminación del tumor; y supervivencia sin progresión. El cambio en el tamaño del tumor puede determinarse mediante cualquier procedimiento adecuado, como la obtención de imágenes. Pueden emplearse diversas modalidades de diagnóstico por imagen bien conocidas en la técnica, como la tomografía computarizada (TC), la TCD de energía dual, la tomografía por emisión de positrones, la ecografía, el TAC y la RM. En algunos aspectos, una terapia combinada de la invención se utiliza para tratar un tumor que es lo suficientemente grande como para ser encontrado por palpación o por técnicas de imagen bien conocidas en el arte, tales como resonancia magnética, ultrasonido o tomografía computarizada.

Las duraciones ejemplares de tiempo asociadas con el curso de la terapia incluyen alrededor de una semana; alrededor de dos semanas; alrededor de tres semanas; alrededor de cuatro semanas; alrededor de cinco semanas; alrededor de seis semanas; alrededor de siete semanas; alrededor de ocho semanas; alrededor de nueve semanas; alrededor de diez semanas; alrededor de once semanas; alrededor de doce semanas; alrededor de trece semanas; alrededor de catorce semanas; alrededor de quince semanas; alrededor de dieciséis semanas; alrededor de diecisiete semanas; alrededor de dieciocho semanas; alrededor de diecinueve semanas; alrededor de veinte semanas; alrededor de veintiuna semanas; alrededor de veintidós semanas; unas veintitrés semanas; unas veinticuatro semanas; unos siete meses; unos ocho meses; unos nueve meses; unos diez meses; unos once meses; unos doce meses; unos trece meses; unos catorce meses; unos quince meses; unos dieciséis meses; unos diecisiete meses; unos dieciocho meses; unos diecinueve meses; unos veinte meses; unos veintiún meses; unos veintidós meses; unos veintitrés meses; unos veinticuatro meses; unos treinta meses; unos tres años; unos cuatro años y unos cinco años.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante siete días consecutivos, ya sea solo como monoterapia o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos o agentes bioterapéuticos).

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos aquí descritos pueden administrarse durante un ciclo que comprende siete días consecutivos, catorce días consecutivos, veintiún días consecutivos, veintiocho días consecutivos, treinta y cinco días consecutivos, cuarenta y dos días consecutivos, cuarenta y nueve días consecutivos, cincuenta y seis días consecutivos, sesenta y tres días consecutivos o setenta días consecutivos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, o más ciclos. En algunas realizaciones, cada nuevo ciclo comienza el día siguiente al final del ciclo anterior. En otras realizaciones, cada nuevo ciclo comienza 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses o 4 meses después del ciclo anterior.

En algunas realizaciones, cada agente terapéutico puede tener diferentes días en un ciclo. Por ejemplo, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante un ciclo que comprende veintiocho días, y un segundo agente terapéutico como docetaxel se administra durante un ciclo que comprende veintiún días. En algunas de estas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 ciclos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos.

En algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante un ciclo que comprende veintiocho días consecutivos como monoterapia. En algunas de estas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 ciclos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos. En algunas realizaciones, cada nuevo ciclo comienza el día siguiente al final del ciclo anterior. En otras realizaciones, cada nuevo ciclo comienza 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses o 4 meses después del ciclo anterior.

En ciertas realizaciones de la invención, se administra al paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 32 mg, 60 mg, 120 mg o más del Compuesto 1 QD (una vez al día).

En algunas realizaciones, la administración del Compuesto 1 tiene lugar mientras el paciente está en ayunas. En otras realizaciones, la administración del Compuesto 1 tiene lugar mientras se alimenta al paciente.

En ciertas realizaciones de la invención, se administra al paciente 1 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día). En ciertas realizaciones de la invención, se administra al paciente 2 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día). En ciertas realizaciones de la invención, se administra al paciente 4 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día). En ciertas realizaciones de la invención, se administra al paciente 6 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día). En ciertas realizaciones de la invención, se administra al paciente 8 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día). En ciertas realizaciones de la invención, al paciente se le administran 12 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día). En ciertas realizaciones de la invención, se administra al paciente 16 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día). En ciertas realizaciones de la invención, al paciente se le administran 30 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día). En ciertas realizaciones de la invención, se administra al paciente 32 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día). En ciertas realizaciones de la invención, al paciente se le administran 60 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día). En ciertas realizaciones de la invención, al paciente se le administran 120 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día).

En algunas realizaciones, se administra al paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg, o 120 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día), y 60 mg/m², 65 mg/m², 70 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 85 mg/m², 90 mg/m², 95 mg/m², o 100 mg/m² de un segundo agente terapéutico tal como docetaxel una vez cada 21 días (por ejemplo, administrando durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días). En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra durante un ciclo que comprende veintiocho días, y el segundo agente terapéutico, como el docetaxel, se administra durante un ciclo que comprende veintiún días. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 ciclos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos.

En algunas realizaciones, se administra al paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg, o 120 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día) durante un ciclo que comprende veintiocho días, y 60 mg/m², 65 mg/m², 70 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 85 mg/m², 90 mg/m², 95 mg/m², o 100 mg/m² de un segundo agente terapéutico tal como docetaxel una vez cada 21 días (p. ej., administración durante 1 hora el día 1 de un ciclo de 21 días).

En algunas realizaciones, se administra al paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg, o 120 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día) durante un ciclo que comprende veintiocho días, y 60 mg/m², 65 mg/m², 70 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 85 mg/m², 90 mg/m², 95 mg/m², o 100 mg/m² de un segundo agente terapéutico tal como docetaxel una vez cada 21 días (por ejemplo, administración durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días), y la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos, o durante

24 ciclos.

En algunas realizaciones, se administra al paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg o 120 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día), y un segundo agente terapéutico como un anticuerpo PD-1 o PD-L1.

- 5 En algunos aspectos, el primer agente terapéutico (es decir, el Compuesto 1) puede administrarse simultáneamente (es decir, en el mismo medicamento), concurrentemente (es decir, en medicamentos separados administrados uno justo después del otro en cualquier orden) o secuencialmente en cualquier orden con el segundo (o más) agente terapéutico. La administración secuencial es particularmente útil cuando los agentes terapéuticos están en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, el Compuesto 1 es un comprimido o cápsula y el segundo agente terapéutico es un líquido estéril) y/o se administran en diferentes esquemas de dosificación. Por ejemplo, el Compuesto 1 se administra una vez al día y el segundo agente terapéutico se administra con menos frecuencia, como una vez a la semana, una vez cada dos semanas o una vez cada tres semanas.

- 15 En algunos aspectos, el segundo agente terapéutico en los procedimientos aquí descritos puede administrarse utilizando el mismo régimen de dosificación (dosis, frecuencia y duración del tratamiento) que se emplea típicamente cuando el agente se utiliza como monoterapia para tratar el mismo cáncer. En otros aspectos, el sujeto puede recibir una cantidad total menor de al menos uno de los agentes terapéuticos que cuando el agente se utiliza como monoterapia, por ejemplo, dosis más pequeñas, dosis menos frecuentes y/o una duración más corta del tratamiento.

- 20 En algunas realizaciones, en un paciente con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (p. ej., tras el fracaso de la quimioterapia), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg o 120 mg del Compuesto 1 QD por vía oral, y de 60 mg/m² a 100 mg/m² de docetaxel una vez cada 21 días por vía intravenosa (p. ej., administrando durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días). En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra durante un ciclo que comprende veintiocho días, y el segundo agente terapéutico, como el docetaxel, se administra durante un ciclo que comprende veintiún días. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 ciclos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos para el Compuesto 1 y docetaxel.

- 30 En algunas realizaciones, en un paciente con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, después del fracaso de la quimioterapia), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg, o 120 mg de Compuesto 1 QD por vía oral durante un ciclo que comprende veintiocho días, y con 60 mg/m² a 100 mg/m² de docetaxel una vez cada 21 días por vía intravenosa (por ejemplo, administración durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días), y la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos, o durante 24 ciclos para el Compuesto 1 y docetaxel.

- 35 En algunas realizaciones, en una paciente con cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama con ganglios positivos operables), se administra a dicha paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg o 120 mg del Compuesto 1 QD por vía oral, y 75mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administrando durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días) después de doxorubicina a 50mg/m² y ciclofosfamida a 500mg/m². En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra durante un ciclo que comprende veintiocho días, y el segundo agente terapéutico, como el docetaxel, se administra durante un ciclo que comprende veintiún días. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 ciclos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos para el Compuesto 1, y durante 6 ciclos para docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (por ejemplo, 21 días por ciclo).

- 45 En algunas realizaciones, en una paciente con cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama con ganglios positivos operables), a dicha paciente se le administra 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg, o 120 mg del Compuesto 1 QD por vía oral durante un ciclo que comprende veintiocho días, y con 75mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administrando durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días) después de doxorubicina a 50 mg/m² y ciclofosfamida a 500 mg/m², y la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos, o durante 24 ciclos para el Compuesto 1, y durante 6 ciclos para docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (por ejemplo, 21 días por ciclo).

- 50 En algunas realizaciones, en un paciente con NSCLC localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, tras el fracaso de la terapia con platino), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg o 120 mg del Compuesto 1 QD por vía oral, y 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administrando durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días). En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra durante un ciclo que comprende veintiocho días, y el segundo agente terapéutico, como el docetaxel, se administra durante un ciclo que comprende veintiún días. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 ciclos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos tanto para el Compuesto 1 como para docetaxel.

En algunas realizaciones, en un paciente con NSCLC localmente avanzado o metastásico (por ejemplo, tras el fracaso de la terapia con platino), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg,

16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg, o 120 mg de Compuesto 1 QD por vía oral durante un ciclo que comprende veintiocho días, y con 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administrando durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días), y la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos, o durante 24 ciclos tanto para el Compuesto 1 como para el docetaxel.

En algunas realizaciones, en un paciente con NSCLC no resecable, localmente avanzado o metastásico no tratado (p. ej., que no ha recibido quimioterapia), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg o 120 mg del Compuesto 1 QD por vía oral, y 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (p. ej., administrado durante 1 hora el día 1 de un ciclo de 21 días), y seguido de cisplatino 75 mg/m². En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra durante un ciclo que comprende veintiocho días, y el segundo agente terapéutico, como el docetaxel, se administra durante un ciclo que comprende veintiún días. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 ciclos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos para el Compuesto 1 y docetaxel.

En algunas realizaciones, en un paciente con NSCLC no resecable, localmente avanzado o metastásico no tratado (por ejemplo, sin quimioterapia), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg, o 120 mg del Compuesto 1 QD por vía oral durante un ciclo que comprende veintiocho días, y 75mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administración durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días), y seguido de cisplatino 75mg/m², y la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos, o durante 24 ciclos para el Compuesto 1 y docetaxel.

En algunas realizaciones, en un paciente con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) (por ejemplo, localmente avanzado), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg o 120 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día), y 75mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administrado durante 1 hora el día 1 de un ciclo de 21 días), seguido de cisplatino 75mg/m² por vía intravenosa, seguido de fluorouracilo 750mg/m² al día por vía intravenosa durante 24 horas los días 1-5, comenzando al final de la infusión de cisplatino. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra durante un ciclo que comprende veintiocho días, y el segundo agente terapéutico, como el docetaxel, se administra durante un ciclo que comprende veintiún días. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 ciclos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos para el Compuesto 1, y durante 4 ciclos para docetaxel, cisplatino y fluorouracilo (por ejemplo, 21 días por ciclo).

En algunas realizaciones, en un paciente con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) (por ejemplo, localmente avanzado), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg o 120 mg del Compuesto 1 QD (una vez al día) durante un ciclo que comprende veintiocho días, y 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administración durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días), y seguido de cisplatino 75 mg/m² por vía intravenosa, seguido de fluorouracilo 750 mg/m² al día por vía intravenosa durante 24 horas los días 1-5, comenzando al final de la infusión de cisplatino, y la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos, o durante 24 ciclos para el Compuesto 1, y durante 4 ciclos para docetaxel, cisplatino y fluorouracilo (por ejemplo, 21 días por ciclo).

En algunas realizaciones, en un paciente con cáncer de próstata refractario a hormonas (CPRH) (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico independiente de andrógenos (refractario a hormonas)), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg o 120 mg del Compuesto 1 QD por vía oral, con 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administrar durante 1 hora el día 1 de un ciclo de 21 días), y con 5 mg de prednisona dos veces al día de forma continua. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra durante un ciclo que comprende veintiocho días, y el segundo agente terapéutico, como el docetaxel, se administra durante un ciclo que comprende veintiún días. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 ciclos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos para el Compuesto 1, docetaxel y prednisona.

En algunas realizaciones, en un paciente con cáncer de próstata refractario a hormonas (CPRH) (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico independiente de andrógenos (refractario a hormonas)), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg o 120 mg del Compuesto 1 QD por vía oral durante un ciclo que comprende veintiocho días, con 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administración durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días), y con 5 mg de prednisona dos veces al día de forma continua, y la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos, o durante 24 ciclos para el Compuesto 1, docetaxel y prednisona.

En algunas realizaciones, en un paciente con adenocarcinoma gástrico (GC) (GC no tratado, avanzado, incluyendo la unión gastroesofágica), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg,

60 mg, o 120 mg del Compuesto 1 QD por vía oral, con 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (por ejemplo, administrando durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días), seguido de cisplatino 75 mg/m² una vez cada 21 días (p. ej., administrando el día 1 de un ciclo que comprende 21 días), seguido de fluorouracilo 750 mg/m² al día por vía intravenosa durante 24 horas en los días 1-5, comenzando al final de la infusión de cisplatino.

5 En algunas realizaciones, el Compuesto 1 se administra durante un ciclo que comprende veintiocho días, y el segundo agente terapéutico, como el docetaxel, se administra durante un ciclo que comprende veintiún días. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 ciclos. En algunas realizaciones, la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos para el Compuesto 1, docetaxel, cisplatino y fluorouracilo.

10 En algunas realizaciones, en un paciente con adenocarcinoma gástrico (GC) (GC avanzado no tratado, incluida la unión gastroesofágica), se administra a dicho paciente 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg, o 120 mg del Compuesto 1 QD por vía oral durante un ciclo que comprende veintiocho días, con 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa una vez cada 21 días (p. ej., administración durante 1 hora el día 1 de un ciclo que comprende 21 días), seguido de cisplatino 75 mg/m² una vez cada 21 días (p. ej., administración el día 1 de un ciclo que comprende 21 días), seguido de fluorouracilo 750 mg/m² al día por vía intravenosa durante 24 horas los días 1-5, comenzando al final de la infusión de cisplatino, y la administración tiene lugar durante 4 ciclos, durante 6 ciclos, durante 12 ciclos o durante 24 ciclos para el Compuesto 1, docetaxel, cisplatino y fluorouracilo.

En algunos aspectos, los procedimientos de tratamiento aquí descritos pueden utilizarse antes o después de la cirugía para extirpar un tumor y pueden utilizarse antes, durante o después de la radioterapia.

20 En algunos aspectos, los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento se administran a un paciente que no ha sido tratado previamente con un agente terapéutico o quimioterapéutico, es decir, que no ha recibido tratamiento. En otros aspectos, la terapia combinada se administra a un paciente que no ha logrado una respuesta sostenida tras una terapia previa con un agente terapéutico o quimioterapéutico, es decir, que tiene experiencia en el tratamiento. En algunos aspectos, el sujeto ha recibido una terapia previa para tratar el tumor y éste es recidivante, metastásico o refractario.

En consecuencia, por ejemplo, en algunas realizaciones, los pacientes con NSCLC que reciben los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento han progresado después de al menos primera línea de inhibidores de punto de control (como inhibidores de PD-1 o PD-L1 como ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab o cemiplimab-rwlc) y primera línea de quimioterapia basada en platino (segunda línea + (2L+)).

30 En algunas realizaciones, los pacientes con carcinoma urotelial que reciben los procedimientos de tratamiento aquí descritos han progresado tras al menos la primera línea de quimioterapia sistémica estándar (cisplatino/carboplatino + gemcitabina; o metotrexato/sulfato de vinblastina/clorhidrato de doxorrubicina/cisplatino e inhibidor de puntos de control (2L+)). En algunas realizaciones, los pacientes con HNSCC que reciben los procedimientos de tratamiento aquí descritos han progresado después de al menos una primera línea de quimioterapia sistémica estándar y una primera línea de inhibidor de punto de control (2L+).

En algunas realizaciones, el paciente se premedica con otros agentes terapéuticos (por ejemplo, corticosteroides como la dexametasona) antes de los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento. Por ejemplo, se premedica al paciente con corticosteroides orales como dexametasona 16 mg al día (p. ej., 8 mg BID) durante 3 días comenzando 1 día antes de recibir los procedimientos de tratamiento aquí descritos (p. ej., monoterapia o terapia combinada).

La invención aquí descrita también incluye terapias combinadas que tienen una potencia aditiva o un efecto terapéutico aditivo a la vez que reducen o evitan efectos no deseados o adversos. La invención también abarca combinaciones sinérgicas en las que la eficacia terapéutica es superior a la aditiva, mientras que los efectos no deseados o adversos se reducen o evitan. En ciertos aspectos, los procedimientos y composiciones proporcionados en el presente documento permiten el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos en los que se mejora el tratamiento mediante una respuesta antitumoral mejorada utilizando dosis más bajas y/o menos frecuentes de al menos un agente terapéutico en una terapia combinada para al menos uno de los siguientes: i) reducir la incidencia de efectos no deseados o adversos causados por la administración de los agentes terapéuticos por separado, manteniendo al menos la eficacia del tratamiento; ii) aumentar el cumplimiento del paciente, y iii) mejorar la eficacia del tratamiento antitumoral.

Kits

Los agentes terapéuticos de los procedimientos de tratamiento aquí descritos pueden presentarse convenientemente en forma de kit para la administración de las composiciones.

En algunas realizaciones, un kit comprende un envase y un prospecto. El envase contiene al menos una dosis del Compuesto 1, y el prospecto / etiqueta comprende instrucciones para tratar a un paciente de cáncer y/o enfermedad asociada al cáncer utilizando el Compuesto 1. El recipiente puede tener una forma específica (por ejemplo, viales, jeringuillas y botellas) y/o un material (por ejemplo, plástico o vidrio). El kit puede comprender además otros materiales que pueden ser útiles para administrar el Compuesto 1, como diluyentes, filtros, bolsas y vías intravenosas, agujas y

jeringas.

En algunas realizaciones, un kit comprende al menos un primer envase y un segundo envase y un prospecto. El primer envase contiene al menos una dosis del Compuesto 1, y el segundo envase contiene al menos una dosis de un segundo agente terapéutico de la terapia combinada. La etiqueta del prospecto / comprende instrucciones para tratar a un paciente de cáncer y/o enfermedad asociada al cáncer utilizando los agentes terapéuticos. El primer y el segundo recipiente pueden tener la misma o distinta forma (por ejemplo, viales, jeringas y botellas) y/o material (por ejemplo, plástico o vidrio). El kit puede incluir además otros materiales que pueden ser útiles para administrar los agentes terapéuticos, como diluyentes, filtros, bolsas y vías intravenosas, agujas y jeringas.

Ejemplos

Sin más detalles, se cree que un experto en la materia puede, utilizando la descripción precedente, poner en práctica la presente invención en toda su extensión. Los siguientes ejemplos detallados describen cómo preparar los diversos compuestos y/o realizar los diversos procesos de la invención y deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no como limitaciones de la divulgación precedente en modo alguno. Los expertos en la materia reconocerán rápidamente las variaciones apropiadas de los procedimientos, tanto en lo que respecta a los reactivos como a las condiciones y técnicas de reacción.

Ejemplo comparativo 1

Determinación de los perfiles PK del Día 1 y Día 15 del Compuesto 1, Dosis BID

Las muestras de sangre para la caracterización de los perfiles PK se recogieron antes y después de la dosis el Día 1 (dosis única) y el Día 15 (estado estacionario), y se analizaron para el Compuesto 1 utilizando un ensayo validado de cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). El límite inferior de cuantificación del ensayo fue de 0,250 ng/mL. En la Fig. 1 se muestra el perfil PK representativo de la mediana del día 1 del Compuesto 1 dosificado a 2 mg BID. En la Fig. 2 se muestra el perfil PK medio representativo en estado estacionario (día 15) del Compuesto 1 dosificado a 2 mg BID. La Tabla 1 (a continuación) muestra las concentraciones medias diarias máximas ($C_{\max}$) y mínimas ($C_{\min}$) representativas del Compuesto 1 en "estado estacionario" (día 15) con una dosis BID de 2 mg.

TABLA 1			
Dosis	N	$C_{\max}$ (ng/mL)	$C_{\min}$ (ng/mL)
2 mg BID	2	26,9	14,6

Ejemplo 1

Determinación de los perfiles de concentración en estado estacionario, QD y BID

Se generó un modelo farmacocinético (PK) poblacional basado en los datos PK preliminares de 6 pacientes que recibieron el Compuesto 1 por vía oral a dosis de hasta 2 mg BID en estado estacionario. Se observó que la relación media real entre el pico y el valle en estado estacionario (en este caso, 15 días de dosificación) del compuesto 1 en el ensayo clínico NCT03854227 era de ~2 para la dosificación BID, sustancialmente inferior a la predicha previamente basándose en datos preclínicos (~4 para BID). Además, basándose en este modelo PK poblacional, se compararon los perfiles PK en estado estacionario tras la dosificación QD frente a BID (utilizando como ejemplo una dosis diaria total de 16 mg) utilizando los parámetros PK individuales de cada uno de estos 6 pacientes. Los resultados se presentan en la FIG. 3, y demuestran que la dosificación de QD produce proporciones pico a valle bajas (~4 veces o menos) en estado estacionario.

Ejemplo 2

Dosificación QD del Paciente "A" con 32 mg de Compuesto 1

Antes de la administración y suministro del Compuesto 1 al Paciente "A", el investigador confirma que se han mantenido las condiciones adecuadas de temperatura y almacenamiento. Se comprueban los registros para garantizar que el compuesto 1 se ha almacenado en una zona segura, controlada medioambientalmente y vigilada con acceso limitado. Se instruye al paciente "A" con respecto a la conservación adecuada del Compuesto 1 para ser administrado en su domicilio.

El compuesto 1 se suministra al paciente "A" en forma de comprimidos (comprimidos de 1 mg, 5 mg y 25 mg suministrados en frascos etiquetados por separado) para administración oral. Como el paciente "A" está recibiendo 32 mg QD, se le indica que trague enteros (es decir, sin triturar ni masticar) un comprimido de 25 mg, un comprimido de 5 mg y dos comprimidos de 1 mg a la misma hora cada mañana con al menos 240 ml de agua con el estómago vacío.

No se deben ingerir alimentos ni líquidos, salvo agua, durante las 2 horas anteriores y 1 hora posterior a la administración de cada dosis. Dado que el paciente "A" acude a la clínica semanalmente, la farmacia de la clínica le proporciona un suministro de una semana del Compuesto 1 en cada visita. El paciente "A" toma el Compuesto 1 por vía oral QD como se ha descrito anteriormente en su domicilio durante cuatro ciclos (un ciclo es de 28 días). El paciente realiza visitas semanales a la clínica para evaluar la actividad anticancerosa y los efectos secundarios del compuesto 1.

Ejemplo 3

Dosificación QD del Paciente "B" con 60 mg de Compuesto 1

Antes de la administración y suministro del Compuesto 1 al Paciente "B", el investigador confirma que se han mantenido las condiciones adecuadas de temperatura y almacenamiento. Se comprueban los registros para garantizar que el compuesto 1 se ha almacenado en una zona segura, controlada medioambientalmente y vigilada con acceso limitado. Se instruye al paciente "B" con respecto a la conservación adecuada del Compuesto 1 para que se lo administre en casa.

El compuesto 1 se suministra al paciente "B" en forma de comprimidos (comprimidos de 5 mg y 25 mg suministrados en frascos etiquetados por separado) para administración oral. Como la paciente "B" está recibiendo 60 mg QD, se le indica que trague enteros (es decir, sin triturar ni masticar) dos comprimidos de 25 mg y dos comprimidos de 5 mg a la misma hora cada mañana con al menos 240 ml de agua con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos ni líquidos, salvo agua, durante las 2 horas anteriores y 1 hora posterior a la administración de cada dosis. Dado que la paciente "B" acude a la clínica semanalmente, la farmacia de la clínica le proporciona un suministro de una semana del Compuesto 1 en cada visita. El paciente "B" toma el Compuesto 1 por vía oral QD como se ha descrito anteriormente en su domicilio durante doce ciclos (un ciclo es de 28 días). El paciente realiza visitas semanales a la clínica para evaluar la actividad anticancerosa y los efectos secundarios del compuesto 1.

Ejemplo 4

Dosificación QD del Paciente "C" con 120 mg de Compuesto 1

Antes de la administración y suministro del Compuesto 1 al Paciente "C", el investigador confirma que se han mantenido las condiciones adecuadas de temperatura y almacenamiento. Se comprueban los registros para garantizar que el compuesto 1 se ha almacenado en una zona segura, controlada medioambientalmente y vigilada con acceso limitado. Se instruye al paciente "C" con respecto a la conservación adecuada del Compuesto 1 para ser administrado en su domicilio.

El compuesto 1 se suministra al paciente "C" en forma de comprimidos (comprimidos de 5 mg y 25 mg suministrados en frascos etiquetados por separado) para administración oral. Como la paciente "C" está recibiendo 120 mg QD, se le indica que trague enteros (es decir, sin triturar ni masticar) cuatro comprimidos de 25 mg y cuatro comprimidos de 5 mg a la misma hora cada mañana con al menos 240 ml de agua con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos ni líquidos, salvo agua, durante las 2 horas anteriores y 1 hora posterior a la administración de cada dosis. Dado que la paciente "C" acude a la clínica semanalmente, la farmacia de la clínica le proporciona un suministro de una semana del Compuesto 1 en cada visita. El paciente "C" toma el Compuesto 1 por vía oral QD como se ha descrito anteriormente en su domicilio durante veinticuatro ciclos (un ciclo es de 28 días).

El paciente realiza visitas semanales a la clínica para evaluar la actividad anticancerosa y los efectos secundarios del compuesto 1.

Ejemplo 5

Estudio de fase 1, abierto, multicéntrico, de escalada de dosis y expansión de dosis para evaluar la seguridad, farmacocinética, farmacodinámica y actividad antitumoral del Compuesto 1 como agente único y en combinación en participantes con indicaciones de tumores sólidos seleccionados localmente avanzados o metastásicos.

El estudio se divide en 2 partes: aumento de la dosis (Parte 1) y ampliación de la dosis (Parte 2). El diseño general del estudio se representa en la FIG. 4. El escalado de dosis de la Parte 1 se divide a su vez en las Partes 1A y 1B. La Parte 1A contiene el escalado de dosis como agente único en participantes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado o metastásico, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero o cáncer de vejiga resistentes o intolerantes a la terapia estándar o para los que no se dispone de terapia estándar, para determinar la DMT (Dosis Máxima Tolerable) y la RP2D (Dosis Recomendada de Fase 2). La Parte 1B contiene la determinación de la dosis del Compuesto 1 en combinación con docetaxel en NSCLC localmente avanzado o metastásico.

La Parte 1A (escalada de dosis) tiene aproximadamente 9 cohortes e inscribe aproximadamente a 40 participantes. Para determinar la MTD se utilizó un modelo de regresión logística bayesiana (BLRM). Los participantes recibieron dosis escalonadas del compuesto 1 a partir de 0,5 mg QD. Las toxicidades limitantes de la dosis (DLT) se evaluaron

al final del ciclo 1 (28 días) para informar sobre la escalada de dosis y determinar la MTD. El tamaño de la cohorte fue de aproximadamente 3 participantes, con al menos 1 participante con DLT evaluable por cohorte en los 3 primeros niveles de dosis y al menos 2 participantes con DLT evaluable por cohorte en las cohortes restantes. El compuesto 1 se administró como agente único, por vía oral, una vez al día durante la primera cohorte, dos veces al día (BID) o una vez al día (QD) para las cohortes posteriores en ciclos de 28 días de forma continua hasta la progresión de la enfermedad, el rechazo del participante o una toxicidad inaceptable. Podrán incluirse en el estudio otros regímenes de dosificación (por ejemplo, un régimen con interrupciones de la dosis para permitir la recuperación de determinados acontecimientos adversos) si cuentan con el respaldo de los nuevos datos clínicos. La duración estimada del tratamiento es de aproximadamente 2 años. Debe considerarse cualquier tratamiento adicional más allá de los 2 años.

- 10 La Parte 2 (expansión de dosis) evalúa la seguridad y la actividad antitumoral de la monoterapia con el Compuesto 1 en la RP2D de agente único en 3 cohortes de expansión: NSCLC localmente avanzado o metastásico (Parte 2A, 20 participantes), carcinoma urotelial (Parte 2B, 20 participantes) y HNSCC

(Parte 2C, 20 participantes). Se recomienda encarecidamente la obtención de biopsias durante el tratamiento en hasta 5 participantes por brazo si las políticas estatales, locales e institucionales lo permiten.

- 15 Además, el Compuesto 1 en combinación con docetaxel se evalúa en NSCLC localmente avanzado o metastásico (búsqueda de dosis de combinación Parte 1B y ampliación de dosis de combinación Parte 2D). En la parte 1B, el Compuesto 1 en combinación con docetaxel se evalúa en participantes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que han progresado tras al menos 1 línea de inhibidor de puntos de control y quimioterapia basada en platino (2L+). El BLRM, diseñado específicamente para combinaciones guiadas por el principio EWOC (Escalada con Control de Sobredosis), se utiliza para encontrar la dosis. El compuesto 1 se inicia a un nivel de dosis por debajo del agente único RP2D (RP2D-1) con dosis fija de docetaxel según el tratamiento estándar. Además, en función de los resultados de seguridad de la Parte 1A, y de si se esperan toxicidades significativas solapadas en combinación, la dosis inicial del Compuesto 1 puede escalarse o desescalarsse aún más, pero sin superar la RP2D de agente único. Los participantes se inscriben en cohortes de aproximadamente 3 participantes, de los cuales al menos 3 son evaluables por DLT (Toxicidades Limitantes de la Dosis). Aproximadamente 6-9 participantes están inscritos en la Parte 1B.

- 20 Una vez que se ha determinado la RP2D para la combinación, se inscriben participantes adicionales con NSCLC en la cohorte de expansión de la combinación de la Parte 2D hasta que se haya evaluado a un total de 20 participantes en la RP2D de la combinación (los participantes de la Parte 1B a los que se les haya administrado la dosis en la RP2D de la combinación se cuentan para el total de 20 participantes). Se recomienda encarecidamente la obtención de biopsias durante el tratamiento en hasta 5 participantes por brazo si las políticas estatales, locales e institucionales lo permiten.

Aproximadamente 80 participantes están inscritos en la Parte 2. A continuación se describe brevemente la población participante. Las cohortes de expansión de monoterapia Partes 2A, 2B y 2C se enumeran a continuación:

- 35 • Parte 2A: Participantes con NSCLC (n=20) que han progresado tras al menos 1 línea de inhibidores de puntos de control y 1 línea de quimioterapia basada en platino (2L+).
- Parte 2B: Participantes con carcinoma urotelial (n=20) que han progresado tras al menos 1 línea de quimioterapia sistémica estándar (cisplatino/carboplatino+ Gemcitabina; o metotrexato/sulfato de vinblastina/clorhidrato de doxorubicina/cisplatino [MVAC]) e inhibidor de punto de control (2L+).
- 40 • Parte 2C: Participantes con HNSCC (n=20) que han progresado después de al menos 1 línea de quimioterapia sistémica estándar y 1 línea de inhibidor de punto de control (2L+).

La cohorte de expansión de combinación Parte 2D (Compuesto 1 en combinación con docetaxel) se enumera a continuación:

- 45 • Parte 2D: Participantes con NSCLC (n=20) que han progresado después de al menos 1 línea de inhibidor de punto de control y 1 línea de quimioterapia basada en platino (2L+).
- Todos los participantes en la Parte 1 y la Parte 2:
- Someterse a un cribado de hasta 28 días antes de entrar en el estudio.
- Recibir dosis del Compuesto 1, administradas por vía oral de forma continua en ciclos de 28 días hasta 2 años (para la combinación con docetaxel, se utiliza un ciclo de 21 días para ser coherente con el programa de dosificación de docetaxel). Cualquier tratamiento adicional con el Compuesto 1 más allá de los 2 años debe ser discutido y aprobado por el Patrocinador.
- 50 • El tratamiento con el Compuesto 1 continúa hasta la progresión de la enfermedad, una decisión del participante (retirada del consentimiento o ya no está dispuesto a participar), o del investigador, o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

- Someterse a una visita de seguimiento de seguridad al menos 28 días pero no más de 35 días después de finalizar el tratamiento.
- Además, se contacta telefónicamente con los participantes de las cohortes de expansión de dosis de la Parte 1B y la Parte 2 cada 12 semanas para recopilar datos de supervivencia hasta el final del ensayo (2 años desde la primera dosis del último participante).

Se considera que un participante ha finalizado el estudio si ha completado todas las fases del mismo, incluida la supervivencia global (SG). El seguimiento de la SG no continúa una vez finalizado el estudio.

Estudio sobre el efecto de los alimentos

El efecto de los alimentos en la PK del Compuesto 1 a la dosis y régimen recomendados para la Fase 2 (BID o QD) se evalúa en al menos 6 participantes (pero no más de 15 participantes) de la Parte 2B, para informar si el Compuesto 1 puede administrarse sin restricción de alimentos en ensayos clínicos posteriores. Se utiliza un diseño cruzado unidireccional de secuencia fija para evaluar la PK del Compuesto 1 en condiciones de ayuno y alimentación el Día 15 y el Día 16 del Ciclo 1, respectivamente, tras la administración repetida en ayunas (no se consumen alimentos ni líquidos, salvo agua, durante 2 horas antes y 1 hora después de cada dosis).

A excepción de las visitas del estudio para la evaluación del efecto de los alimentos (Ciclo 1, Día 15 y Día 16), los participantes reciben dosis orales continuas del Compuesto 1 (QD o BID) en ayunas (es decir, no ingieren alimentos ni otros líquidos que no sean agua durante 2 horas antes y 1 hora después de cada dosis). El día 15 del Ciclo 1, los participantes reciben una dosis oral del Compuesto 1 en ayunas (ayuno nocturno de al menos 10 horas; se permite agua). El día 16 del ciclo 1, los participantes reciben otra dosis oral del compuesto 1 con una comida rica en grasas y calorías

(desayuno) tras 10 horas de ayuno nocturno (se permite agua). Se recogen muestras seriadas de PK después de cada dosis en los días 15 y 16. Posteriormente, los participantes reciben el tratamiento farmacológico restante en ayunas. Los participantes que se hayan sometido a una gastrectomía o tengan restricciones dietéticas o de otro tipo que impidan un ayuno nocturno de 10 horas (se permite el agua) o el consumo de la comida rica en grasas y calorías no están obligados a participar en esta evaluación.

Criterios de inclusión

Los participantes sólo podrán ser incluidos en el estudio si cumplen todos los criterios siguientes:

1. Participantes de sexo femenino y/o masculino de edad >18 años.
2. Para el escalado de dosis de la Parte 1, los participantes deben tener un diagnóstico histológico o citológico de un tumor sólido avanzado/metastásico, los participantes son intolerantes al tratamiento estándar o resistentes a la terapia estándar* para los siguientes tipos de tumores:
 - NSCLC;
 - HNSCC;
 - Esofágico;
 - Endometrial;
 - Cervical;
 - Vejiga.

* intolerancia o progresión con terapias previas deben documentarse para la inscripción en el estudio.

3. Para la expansión de dosis de agente único de la Parte 2, participantes con NSCLC:

- NSCLC localmente avanzado o metastásico confirmado histológica o citológicamente, incluidos carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma;
- Para NSCLC sin terapias dirigidas 1L disponibles (EGFR, ALK, ROS1, BRAF y NTRK negativos), NSCLC 2L+ que han progresado después de al menos 1 línea de inhibidores de punto de control (IPC) y 1 línea de régimen de quimioterapia basado en platino administrados juntos o secuencialmente en el entorno metastásico;
- Para NSCLC con terapias dirigidas 1L disponibles (EGFR, ALK, ROS1, BRAF o NTRK positivos), NSCLC 2L+ que hayan progresado tras al menos 1 línea de terapias dirigidas;

- No deben recibir más de 3 líneas de terapias sistémicas en el contexto metastásico;
- Progresión radiográfica durante o después del tratamiento más reciente.

4. Para la expansión de la Parte 2 en combinación con docetaxel, participantes con NSCLC:

- 5 • NSCLC confirmado histológica o citológicamente, localmente avanzado o metastásico, incluyendo tanto el carcinoma de células escamosas como el adenocarcinoma;
- Para NSCLC sin terapias dirigidas 1L disponibles (EGFR, ALK, ROS1, BRAF y NTRK negativos), NSCLC 2L+ que han progresado después de al menos 1 línea de inhibidores de punto de control (IPC) y 1 línea de régimen de quimioterapia basado en platino administrados juntos o secuencialmente en el entorno metastásico;
- 10 • Para NSCLC con terapias dirigidas 1L disponibles (EGFR, ALK, ROS1, BRAF o NTRK positivos), NSCLC 2L+ que hayan progresado tras al menos 1 línea de terapias dirigidas;
- No haber recibido tratamiento con quimioterapia con taxanos (docetaxel o paclitaxel) en un contexto localmente avanzado o metastásico;
- No deben recibir más de 2 líneas de terapias sistémicas en el contexto metastásico;
- 15 • Progresión radiográfica durante o después del tratamiento más reciente.

5. Para los participantes con carcinoma urotelial de la Parte 2:

- Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico de vejiga, pelvis renal, uréter o uretra, confirmado histológica o citológicamente;
- 20 • carcinoma urotelial 2L+ que haya progresado tras al menos 1 línea de quimioterapia estándar (cisplatino/carboplatino+ Gemcitabina; o MVAC) y 1 línea de inhibidor de punto de control en el contexto metastásico;
- No deben recibir más de 3 líneas de terapias sistémicas en el contexto metastásico;
- Progresión radiográfica durante o después del tratamiento más reciente.

6. Para los participantes en la Parte 2 del HNSCC:

- 25 • HNSCC localmente avanzado o metastásico confirmado histológica o citológicamente;
- hNSCC 2L+ que hayan progresado tras al menos 1 línea de quimioterapia sistémica estándar y una línea de inhibidores de puntos de control en el contexto metastásico;
- No deben recibir más de 3 líneas de terapias sistémicas en el contexto metastásico;
- Progresión radiográfica durante o después del tratamiento más reciente.

30 7. Se debe proporcionar obligatoriamente un bloque de tejido tumoral archivado fijado en formol e incluido en parafina (FFPE). Si no se dispone de un tejido FFPE archivado, debe obtenerse una muestra tumoral de novo (es decir, fresca) de acuerdo con la práctica institucional local para biopsias tumorales.

8. Los participantes deben tener al menos 1 lesión medible (no irradiada previamente) según la definición de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos que no haya sido irradiada previamente.

35 9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 o 1.

10. Función adecuada de la médula ósea, incluyendo:

- a. Recuento absoluto de neutrófilos (CNA) $\geq 1.500/\text{mm}^3$ o $> 1,5 \times 10^9/\text{L}$;
- b. Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ o $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$;
- 40 c. Hemoglobina ≥ 9 g/dL. Se permiten transfusiones limitadas para alcanzar este valor, previa discusión con el monitor médico del patrocinador. No debe haber una necesidad crónica de transfusiones en el pasado reciente (aproximadamente 3 meses).

11. Función renal adecuada, incluyendo

- a. Creatinina sérica $\leq 1,5$ x límite superior de la normalidad (LSN) o aclaramiento estimado de creatinina >50 ml/min calculado mediante el procedimiento estándar de la institución. En casos equívocos, puede utilizarse una prueba de recogida de orina de 24 horas para estimar el aclaramiento de creatinina con mayor precisión;

- 5 b. Aclaramiento estimado de creatinina ≥ 40 ml/min para los participantes con carcinoma urotelial.

12. Función hepática adecuada, incluyendo:

Para las Partes 1A, 2A, 2B y 2C en monoterapia

- a. Bilirrubina sérica total $\leq 1,5$ x límite superior de la normalidad (LSN) para monoterapia con Compuesto 1 (a menos que el participante tenga síndrome de Gilbert documentado);
- 10 b. Aspartato y Alanina aminotransferasa (AST y ALT) $\leq 2,5$ x ULN; $\leq 5,0$ x ULN si hay afectación hepática por el tumor) para el compuesto 1 en monoterapia; AST y ALT $\leq 1,5$ x ULN para el compuesto 1 en combinación con docetaxel;

Para la Parte 1B y 2D en combinación con Docetaxel

- c. Bilirrubina total $\leq$ ULN para el compuesto 1 en combinación con docetaxel;
- 15 d. Aspartato y alanina aminotransferasa (AST y ALT) $\leq 1,5$ x ULN; fosfatasa alcalina (ALP) $\leq 2,5$ x ULN para el compuesto 1 en combinación con docetaxel.

- 13. Efectos agudos resueltos de cualquier tratamiento previo a la gravedad basal o grado CTCAE ≤ 1 , excepto los EA que no constituyan un riesgo para la seguridad a juicio del investigador. Son elegibles los participantes con hipotiroidismo o hipopituitarismo resultante de inmunoterapia en tratamiento hormonal sustitutivo estable y los
- 20 participantes con insuficiencia suprarrenal que reciban dosis ≤ 15 mg/día de equivalentes de prednisona.

- 14. Participantes dispuestos y capaces de cumplir todas las visitas programadas, el plan de tratamiento, las pruebas de laboratorio, las consideraciones sobre el estilo de vida y otros procedimientos del estudio.

- 15. Capaz de dar su consentimiento informado firmado según lo descrito, lo que incluye el cumplimiento de los requisitos y restricciones enumerados en el documento de consentimiento informado (DCI) y en este protocolo.

25 Formas farmacéuticas y envases

El compuesto 1 se presenta en forma de comprimidos para administración oral. Los 0,5 mg, 1 mg y 5 mg se suministran en frascos separados y etiquetados de acuerdo con los requisitos reglamentarios locales.

Docetaxel está disponible comercialmente y se utiliza de acuerdo con el prospecto de EE.UU. (USPI).

Administración

- 30 Los participantes tragan el producto en investigación entero, y no manipulan (por ejemplo, aplastan) ni mastican el producto en investigación antes de tragarlo. Los participantes que no puedan tragar comprimidos enteros pueden disolver su dosis en jeringas orales para permitir la administración de la suspensión por vía oral o a través de una sonda nasogástrica.

- 35 El compuesto 1 se administra por vía oral inicialmente QD, luego BID o QD para las cohortes posteriores de forma continua. Si los nuevos datos lo apoyan, puede considerarse un régimen alternativo de dosificación intermitente. Para las cohortes de monoterapia, un ciclo se define como una dosificación continua de 28 días, independientemente de las dosis olvidadas o los retrasos de dosis. Para las Cohortes 1B y 2D (Compuesto 1 en combinación con docetaxel) un ciclo se define como 21 días para ser coherente con los ciclos de tratamiento con docetaxel y el programa de dosificación.

- 40 Para el régimen de dosificación BID, en los días en que la dosis matutina del Compuesto 1 se retiene debido a una visita específica del estudio, la segunda dosis de ese día debe tomarse no antes de 8 horas, y no más tarde de 16 horas después de la primera dosis de ese día (ventana de tratamiento permisible ± 4 horas). Para el régimen de dosificación una vez al día, la ventana de tratamiento permitida es de ± 4 horas.

- 45 El compuesto 1 se administra por vía oral en ayunas sin ajustar el tamaño corporal en cada ciclo. Se indica a los participantes que tomen la medicación aproximadamente a la misma hora cada día y que no tomen más de la dosis prescrita en ningún momento. Si un participante se salta una dosis o un día de tratamiento, no debe "recuperarlo", sino reanudar las dosis siguientes según lo prescrito. Además, si un participante vomita en cualquier momento después de tomar una dosis, se le debe indicar que no la "compense", sino que reanude las dosis siguientes según lo prescrito. Por último, si un participante toma inadvertidamente 1 dosis extra durante un día, el participante no debe tomar la

siguiente dosis del Compuesto 1.

Los comprimidos del compuesto 1 también pueden disolverse en una suspensión que puede administrarse por vía oral o a través de una sonda nasogástrica (NG) si es necesario.

- 5 El Día 15 y el Día 16 del Ciclo 1, los participantes de la Parte 2 que participen en la evaluación del efecto alimentario recibirán el Compuesto 1 en ayunas y alimentados, respectivamente, en el centro, y se les tomarán muestras de sangre para la caracterización PK.

Administración de Docetaxel

- 10 Para los participantes en las Partes 1B y 2D, docetaxel se administra a 75 mg/m² por vía intravenosa durante 1 hora el Día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o rechazo del participante, lo que ocurra primero. Todos los participantes deben ser premedicados con corticosteroides orales como dexametasona 16 mg al día (por ejemplo, 8 mg BID) durante 3 días comenzando 1 día antes de la administración de docetaxel con el fin de reducir la incidencia y gravedad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Se observa atentamente a los participantes para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y la segunda infusión.

15 **Ejemplo 6**

Dosificación QD de pacientes con 4 mg, 6 mg y 8 mg del compuesto 1

- 20 Antes de la administración del Compuesto 1 a los pacientes de tres cohortes (4 mg QD, 6 mg QD y 8 mg QD), el investigador confirmó que se habían mantenido las condiciones adecuadas de temperatura y almacenamiento. Se comprobaron los registros para garantizar que el compuesto 1 se había almacenado en una zona segura, controlada medioambientalmente y vigilada con acceso limitado.

- 25 El compuesto 1 se suministró a los pacientes de tres cohortes en forma de comprimidos ((1) comprimidos de 1 mg (para pacientes dosificados con 4 mg QD); y 2) comprimidos de 1 mg y 5 mg (para pacientes dosificados con 6 mg QD y 8 mg QD)) suministrados en frascos etiquetados por separado para administración oral. Dado que los pacientes recibían 4 mg QD, 6 mg QD y 8 mg QD, respectivamente, se les indicó que tragaran enteros (es decir, sin triturar ni masticar) 1) cuatro comprimidos de 1 mg (para la cohorte de 4 mg QD (N=3)); 2) un comprimido de 5 mg y un comprimido de 1 mg (para la cohorte de 6 mg (N=6)); y 3) un comprimido de 5 mg y tres comprimidos de 1 mg (para la cohorte de 8 mg (N=2)) a la misma hora cada mañana con al menos 240 ml de agua con el estómago vacío. No se consumieron alimentos ni líquidos distintos del agua durante las 2 horas anteriores y 1 hora posterior a la administración de cada dosis. Los pacientes de estas cohortes tomaron el Compuesto 1 por vía oral QD como se ha descrito anteriormente durante cuatro ciclos (un ciclo es de 28 días). El paciente realizó visitas semanales a la clínica para evaluar la actividad anticancerosa y los efectos secundarios del compuesto 1. FIG. 5, FIG. 6, y FIG. 7 muestran los perfiles de tiempo de concentración media en estado estacionario del día 15 para 4 mg de QD, 6 mg de QD y 8 mg de QD, respectivamente. Tras la administración de QD, se observaron ratios pico/ruido bajos (mediana=3,1) en estado estacionario. Es deseable que los cocientes pico a valle sean bajos porque ayudan a minimizar los posibles efectos adversos relacionados con la C_{máx} (si los hubiera), manteniendo al mismo tiempo los efectos terapéuticos. Los bajos cocientes pico a valle observados tras la dosificación QD sugirieron que el régimen de dosificación QD es factible y también preferible para mejorar el cumplimiento y la conveniencia entre los pacientes con cáncer y sus proveedores de atención médica.

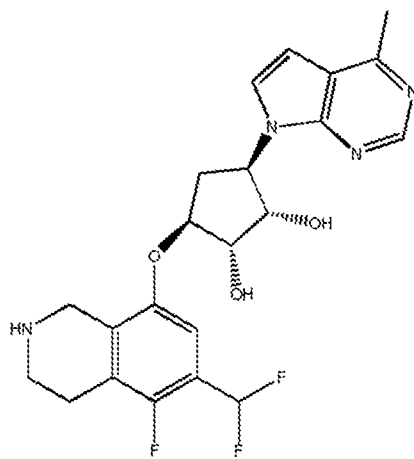
Ejemplo 7

40 **Biomarcador farmacodinámico sanguíneo Inhibición de SDMA con el compuesto 1**

- 45 El nivel plasmático de SDMA (Dimetilarginina Simétrica) se utilizó como biomarcador farmacodinámico (PD) para monitorizar el efecto inhibitor del Compuesto 1. Se eligió SDMA para el biomarcador de EP en sangre porque PRMT5 cataliza la formación de SDMA en una serie de proteínas nucleares y citoplasmáticas, y la inhibición de PRMT5 daría lugar a una disminución de SDMA. La determinación cuantitativa de SDMA se realizó mediante un ensayo de espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS/MS), que es una técnica analítica extremadamente sensible y específica que puede determinar con precisión la identidad y la concentración de compuestos como SDMA en una muestra. El ensayo se ha validado a partir de 1 - 500 ng/ml en plasma. FIG. 8 muestra que diferentes niveles de dosis del Compuesto 1 redujeron 60-80 % SDMA con el tiempo. La inhibición de SDMA en plasma fue de alrededor del 60% para las dos primeras cohortes (N=1 en cada cohorte), incluyendo 0,5 mg QD y 0,5 mg BID. La inhibición de SDMA en plasma fue de alrededor del 80% desde la cohorte 3 hasta la cohorte 9, incluyendo 1 mg BID (N=2), 2 mg BID (N=3), 4 mg BID (N=3), 6 mg BID (N=4), 4 mg QD (N=5), 6 mg QD (N=6) y 8 mg QD (N=3).

REIVINDICACIONES

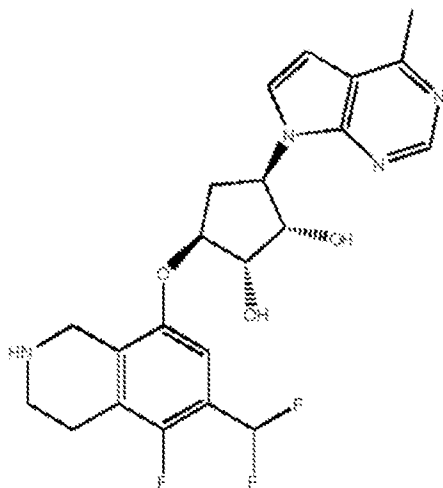
1. Compuesto 1 que es (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol que tiene la estructura:



3

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto no más de una vez al día.
2. El Compuesto 1 para su uso según la reivindicación 1, en el que dicho crecimiento celular anormal es cáncer.
3. El Compuesto 1 para su uso según la reivindicación 2, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de partes blandas, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, infomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma de tronco encefálico y adenoma hipofisario.
4. El Compuesto 1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una forma de dosificación seleccionada entre uno o más comprimidos, una o más cápsulas, una solución líquida, una suspensión líquida o un jarabe.
5. El Compuesto 1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicha administración tiene lugar durante siete días consecutivos.
6. El Compuesto 1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicha administración tiene lugar durante un ciclo que comprende veintiocho días consecutivos.
7. El Compuesto 1 para su uso según la reivindicación 6, en el que dicha administración tiene lugar durante 1 a 24 ciclos.
8. El Compuesto 1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho Compuesto 1 se administra a un sujeto a una dosis de aproximadamente 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg o 150 mg una vez al día.
9. El Compuesto 1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que dicho uso comprende además la administración de un segundo agente terapéutico.
10. El Compuesto 1 para su uso según la reivindicación 9, en el que el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.
11. El Compuesto 1 para su uso según la reivindicación 9, en el que el segundo agente terapéutico es un anticuerpo.

12. El Compuesto 1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que el segundo agente terapéutico se administra por vía intravenosa, subcutánea u oral.
13. El Compuesto 1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho uso comprende la premedicación del sujeto con un corticosteroide antes del tratamiento con el Compuesto 1.
- 5 14. El Compuesto 1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2-13, en el que el cáncer es recidivante, refractario o metastásico.
15. Medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 1, que es (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol con la estructura:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto no más de una vez al día.

16. Un medicamento para su uso según la reivindicación 15, en el que dicho medicamento comprende además una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico.

FIG. 1

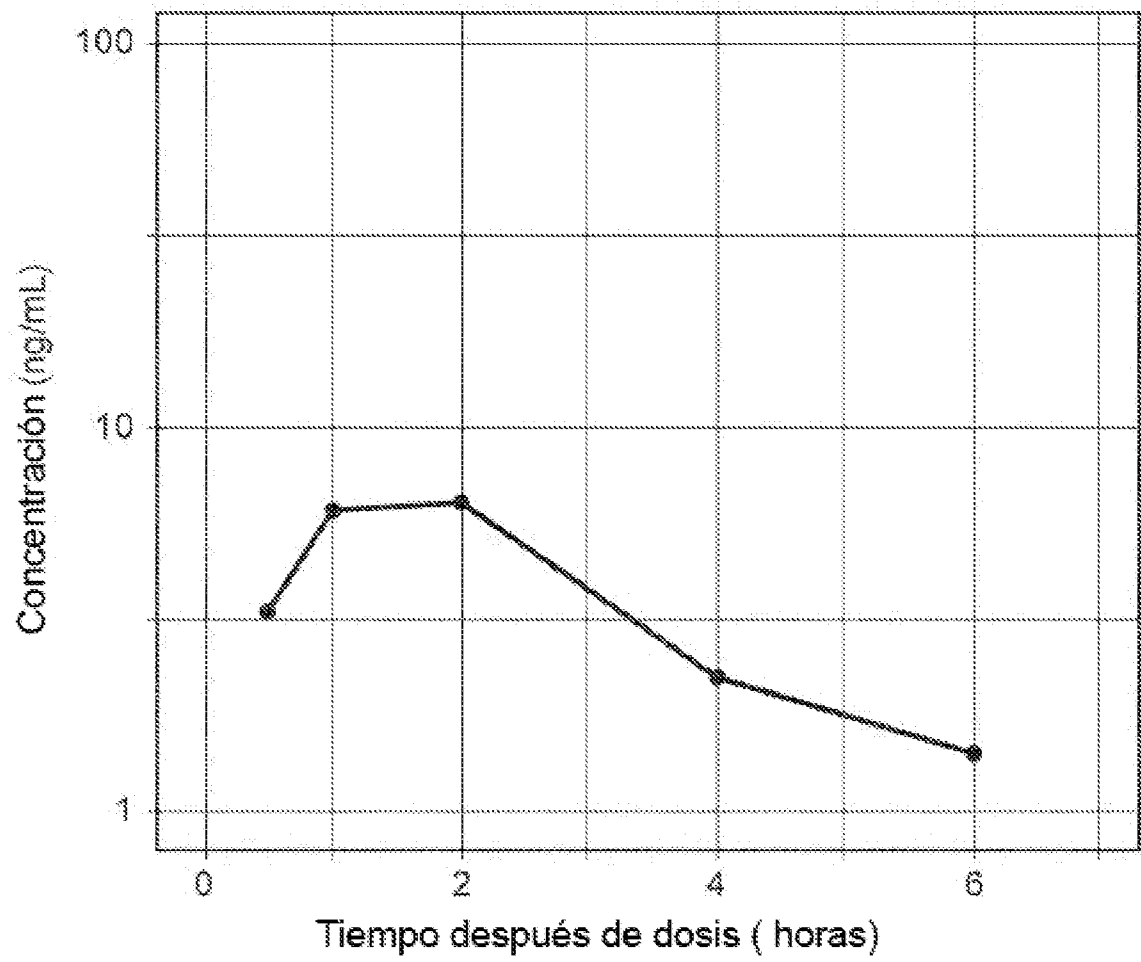


FIG. 2

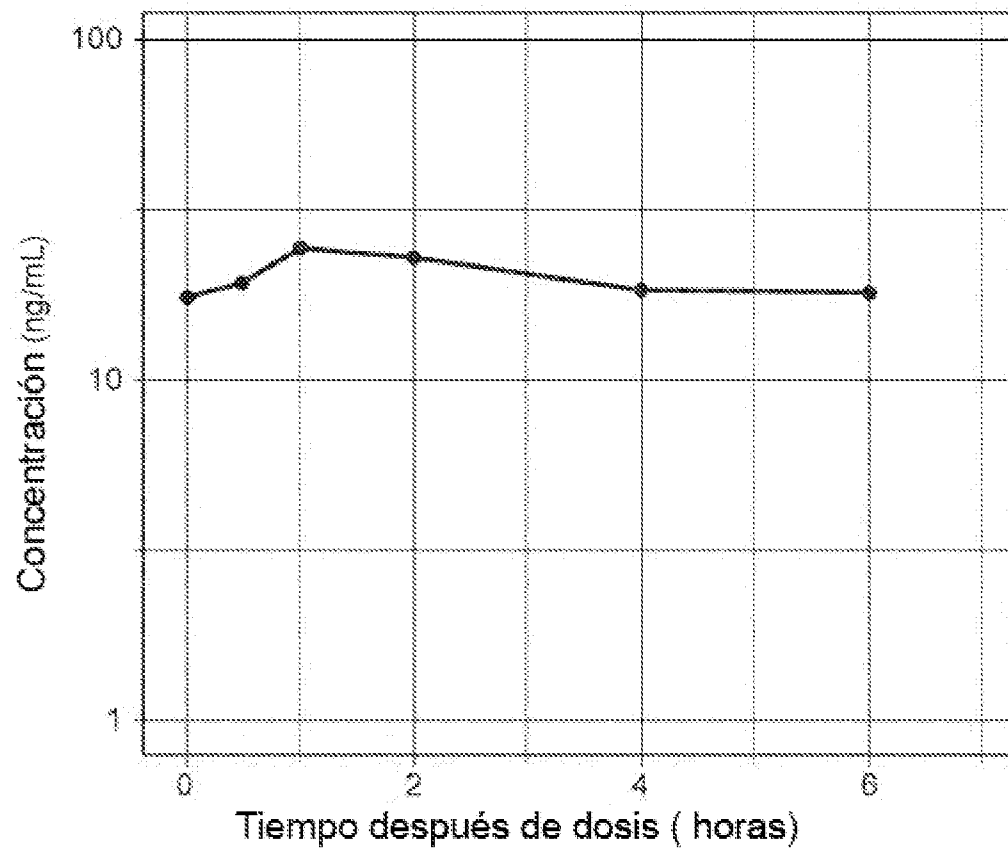


FIG. 3

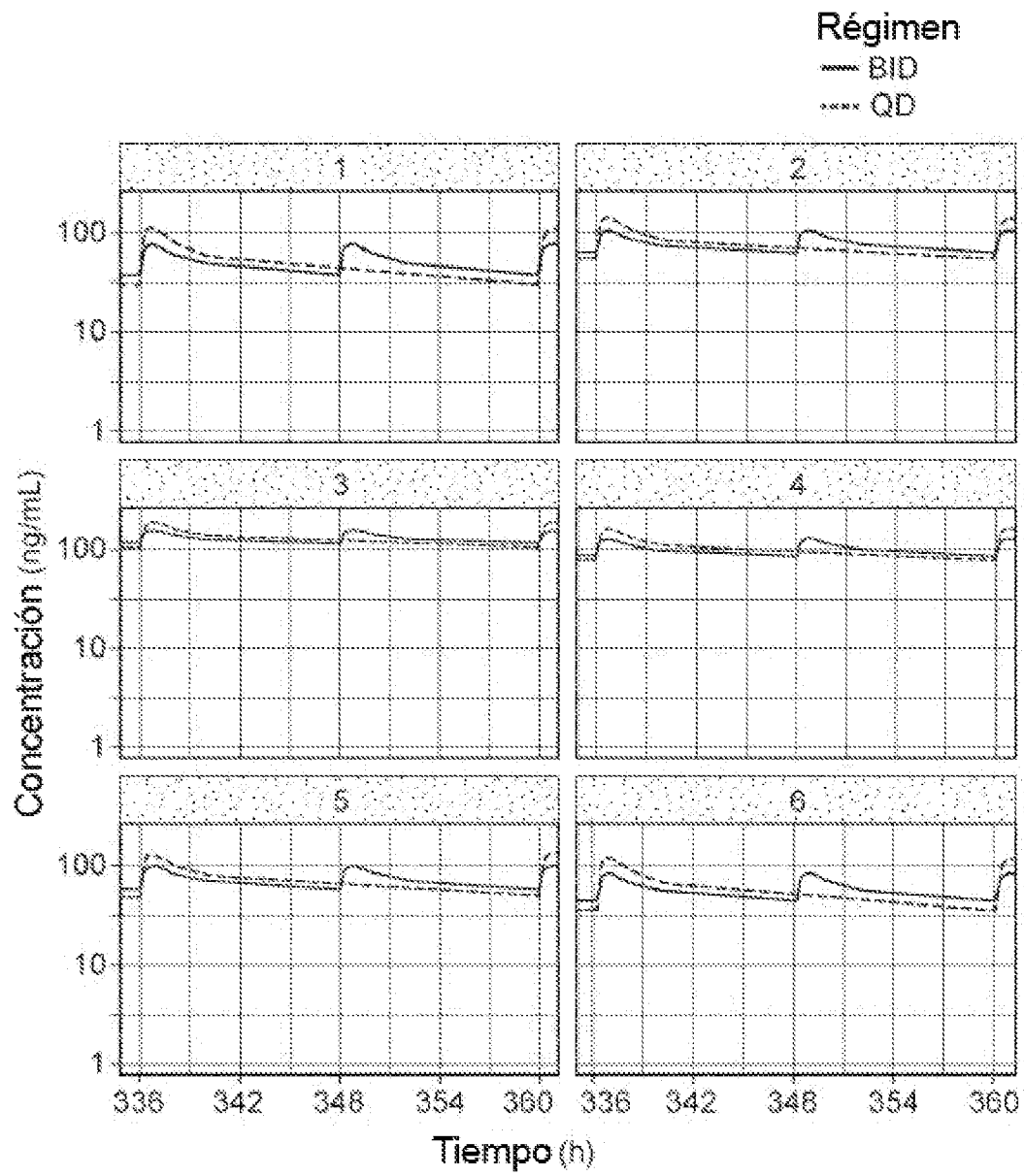


FIG. 4

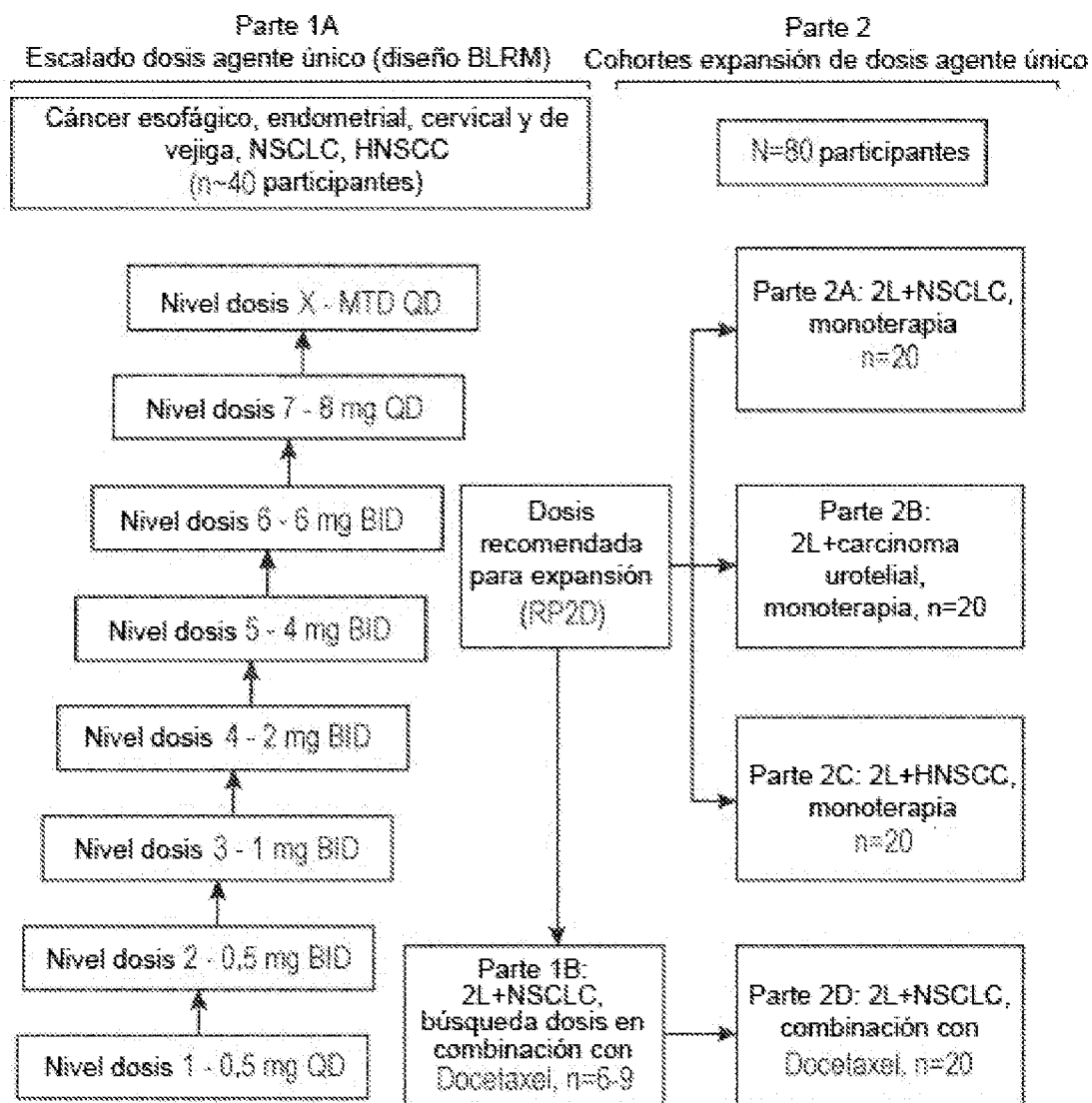


FIG. 5

Perfiles tiempo-concentración media en estado estacionario para 4 mg QD

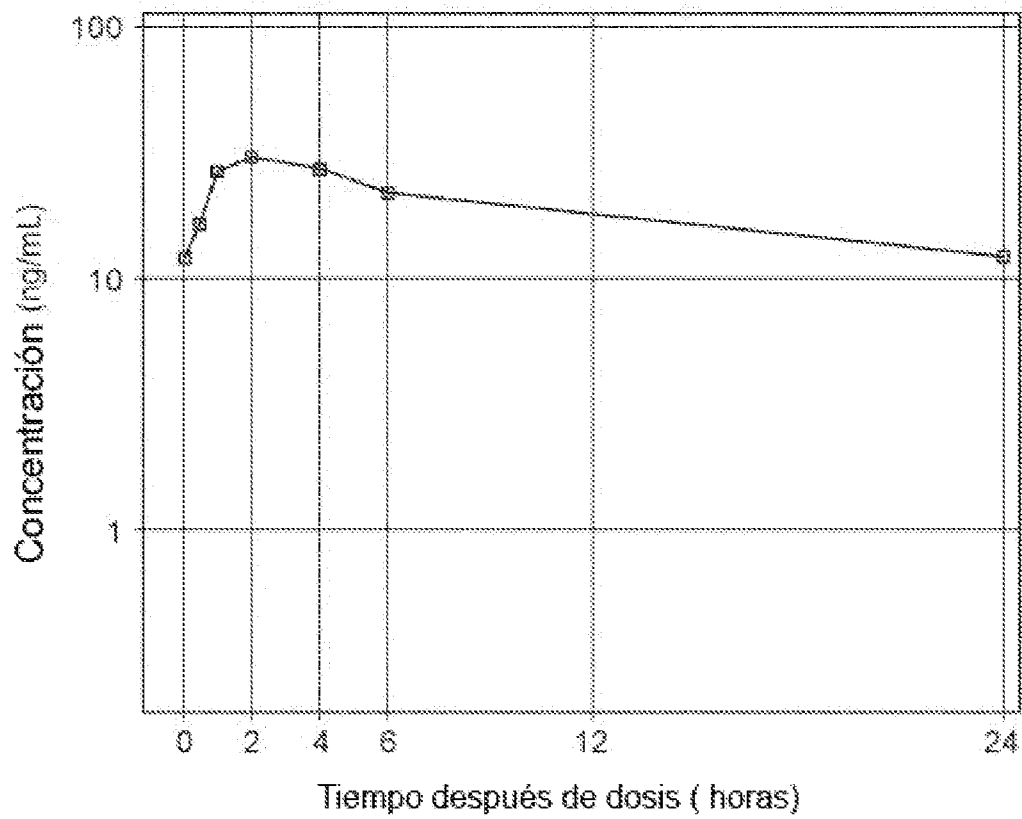


FIG. 6

Perfiles tiempo-concentración media en estado estacionario para 6 mg QD

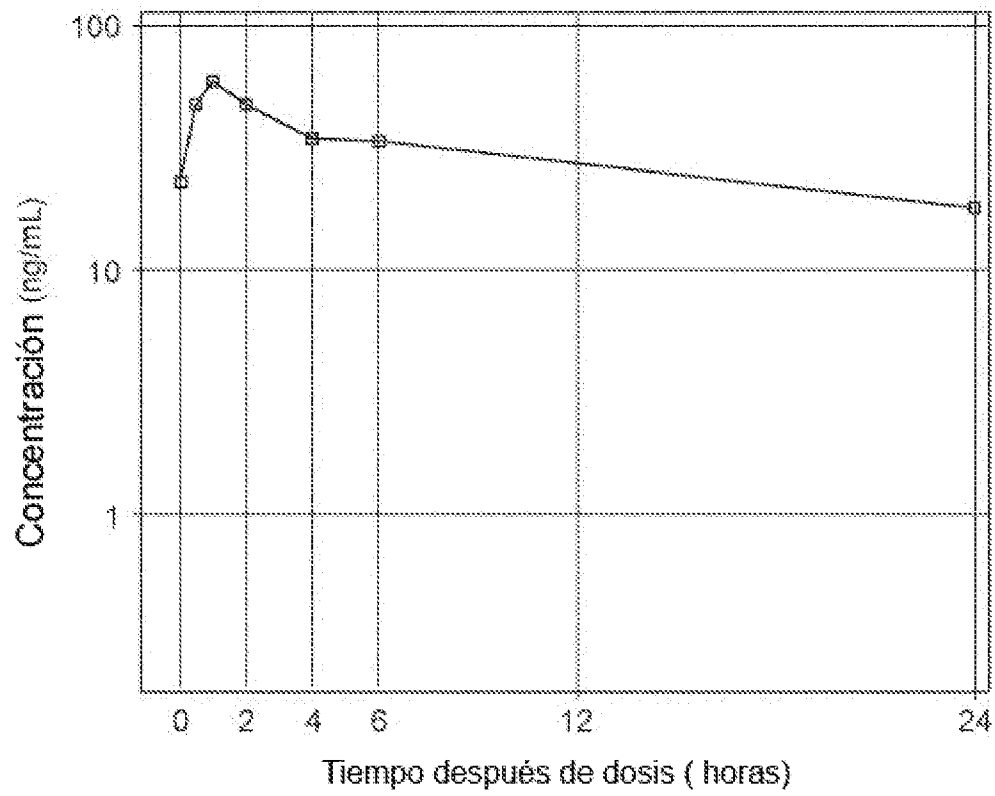


FIG. 7

Perfiles tiempo-concentración media en estado estacionario para 8 mg QD

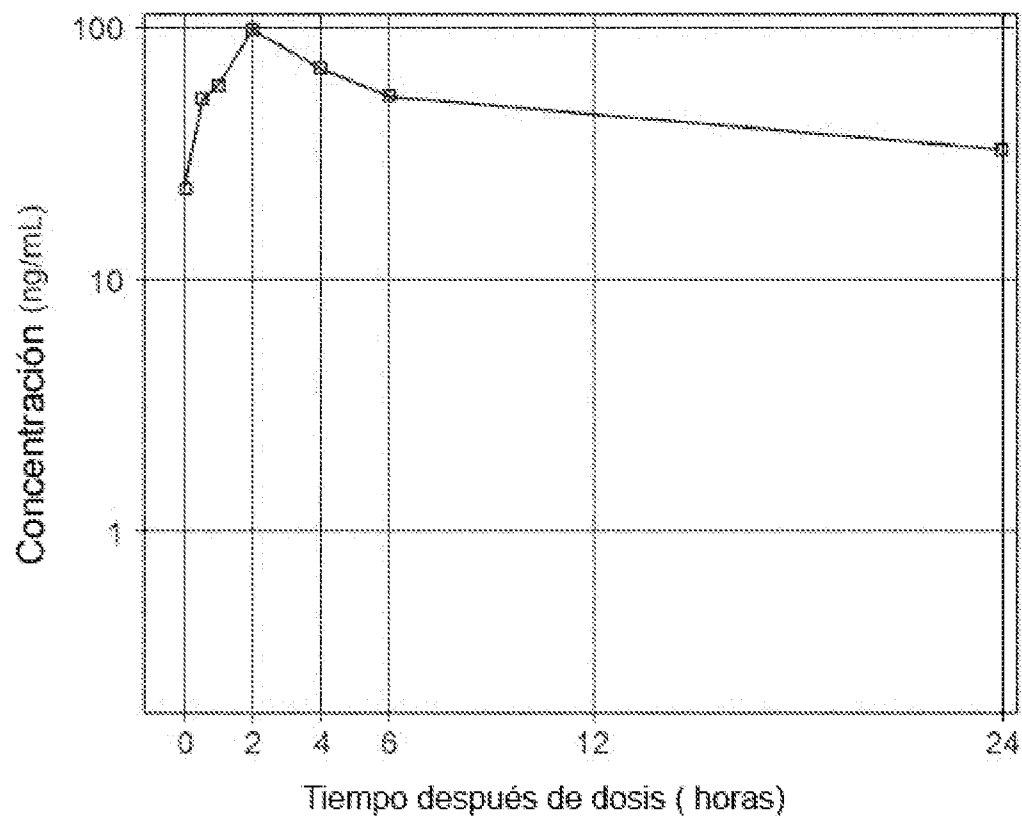


FIG. 8

