

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 281**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2020 PCT/GB2020/051901**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2021 WO21028670**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2020 E 20754011 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023 EP 4010329**

54 Título: **Compuestos deuterados para uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

09.08.2019 WO PCT/GB2019/052240

06.12.2019 GB 201917863

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

30.10.2023

73 Titular/es:

**ARTIOS PHARMA LIMITED (100.0%)
Babraham Hall Babraham Research Campus
Cambridge CB22 3AT, GB**

72 Inventor/es:

**BLENCOWE, PETER;
CHARLES, MARK;
EKWURU, TENNYSON;
FINCH, HARRY;
MCCARRON, HOLLIE;
HEALD, ROBERT y
STOCKLEY, MARTIN**

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 952 281 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

Compuestos deuterados para uso en el tratamiento del cáncer

5 Campo de la invención

La invención se refiere a derivados de amidas heterocíclicas y a su uso en el tratamiento y profilaxis del cáncer, así como a composiciones que contienen dichos derivados y a procesos para su preparación.

10 Antecedentes de la invención

La reparación sólida de roturas bicatenarias (DSB, por sus siglas en inglés) de ADN es esencial para el mantenimiento de la estabilidad genómica y la viabilidad celular. Las DSB se pueden reparar mediante una de tres vías principales: recombinación homóloga (HR, por sus siglas en inglés), unión de extremos no homólogos (NHEJ, por sus siglas en inglés) y NHEJ alternativa (alt-NHEJ). La unión de extremos mediada por microhomología (MMEJ, por sus siglas en inglés) es el mecanismo de alt-NHEJ mejor caracterizado. La reparación mediada por HR es un mecanismo de alta fidelidad esencial para una reparación precisa y sin errores, evitando la inestabilidad genómica que predispone al cáncer. Por el contrario, la NHEJ y la MMEJ son vías propensas a errores que pueden dejar cicatrices mutacionales en el sitio de reparación. La MMEJ puede funcionar en paralelo a las vías HR y NHEJ (Truong et al. PNAS 2013, 110 (19), 7720-7725).

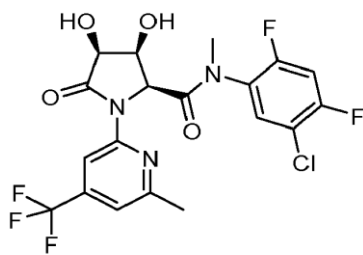
La supervivencia de células cancerosas, a diferencia de las células normales, a menudo depende de la mala regulación de las vías de respuesta al daño del ADN (DDR, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, una mayor dependencia de una vía (a menudo mutagénica) para hacer frente a la inactivación de otra o al aumento del estrés de replicación que resulta del aumento de la proliferación. Una DDR anómala también puede sensibilizar las células cancerosas frente a tipos específicos de daños en el ADN, por lo que una DDR defectuosa puede aprovecharse para desarrollar terapias específicas contra el cáncer. Fundamentalmente, las células cancerosas con deterioro o inactivación de HR y NHEJ se vuelven hiperdependientes de la reparación del ADN mediada por MMEJ. Los datos genéticos, biológicos celulares y bioquímicos han identificado Polθ (UniProtKB - 075417 (DPOLQ_HUMAN) como la proteína clave en MMEJ (Kent et al. Nature Structural & Molecular Biology (2015), 22(3), 230-237, Mateos-Gomez et al. Nature (2015), 518(7538), 254-257). Polθ es una enzima multifuncional, que comprende un dominio helicasa N-terminal (tipo SF2 HEL308) y un dominio C-terminal de ADN polimerasa de baja fidelidad (tipo A) (Wood & Doublé DNA Repair (2016), 44, 22 -32). Se ha demostrado que ambos dominios tienen funciones mecánicas concertadas en MMEJ. El dominio de la helicasa interviene en la eliminación de la proteína RPA de los extremos de ADN monocatenario y estimula la hibridación. El dominio de la polimerasa extiende los extremos del ADN monocatenario y llena los espacios restantes.

La inactivación terapéutica de Polθ deshabilitaría así la capacidad de las células para realizar MMEJ y proporcionaría una nueva estrategia dirigida en una serie de contextos tumorales definidos. En primer lugar, se ha demostrado que Polθ es esencial para la supervivencia de las células HR defectuosas (HRD, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, letales sintéticas con deficiencia de FA/BRCA) y mejora su regulación en las líneas de células tumorales HRD (Ceccaldi et al. Nature (2015), 518(7538), 258-262). Los estudios *in vivo* también muestran que Polθ se sobreexpresa significativamente en subconjuntos de cánceres de ovario, útero y mama HRD con mal pronóstico asociado (Higgins et al. Oncotarget (2010), 1, 175-184, Lemée et al. al. PNAS (2010), 107(30), 13390-13395, Ceccaldi et al. (2015), *supra*). Es importante destacar que Polθ se reprime en gran medida en tejidos normales, pero se ha demostrado que se mejora su regulación en muestras de cáncer emparejadas, lo que correlaciona la expresión elevada con la enfermedad (Kawamura et al. International Journal of Cancer (2004), 109(1), 9-16). En segundo lugar, su supresión o inhibición confiere radiosensibilidad en células tumorales. Finalmente, la inhibición de Polθ posiblemente podría prevenir la reversión funcional dependiente de MMEJ de las mutaciones BRCA2 que subyace a la aparición de resistencia al cisplatino y PARPi en tumores.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar inhibidores de Polθ eficaces para el tratamiento del cáncer.

55 Compendio de la invención

Según un primer aspecto de la invención se proporciona un derivado deuterado de un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

Breve descripción de las figuras

Figura1: Espectros de RMN ¹H del Ejemplo 1 (300 MHz, CD₃OD, 300.6 K).

10 Descripción detallada de la invención

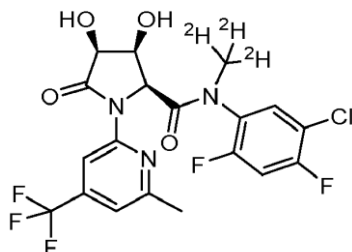
Las referencias en la presente memoria a "derivado deuterado" se refieren a cualquier compuesto de la fórmula (I) en donde uno o más (como 1, 2 o 3) átomos de hidrógeno están sustituidos con el isótopo estable más pesado deuterio, es decir, ²H (D).

15

Así, en una realización, el derivado deuterado comprende la deuteración de 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno. En otra realización, el derivado deuterado comprende la deuteración de 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno del grupo N-metilo de dicho compuesto de la fórmula (I). En otra realización más, el derivado deuterado comprende la deuteración de los 3 átomos de hidrógeno del grupo N-metilo de dicho compuesto de la fórmula (I).

20

Por lo tanto, en otra realización más, el derivado deuterado es un compuesto de la fórmula (II):



(II)

25 o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, el compuesto de la fórmula (II) es la base libre de un compuesto de la fórmula (II) y es (2S,3S,4S)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-3,4-dihidroxi-N-(metil-d₃)-1-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (E1). Una referencia a un compuesto de la fórmula (I) y subgrupos del mismo también incluye solvatos, isómeros estereoquímicos, tautómeros e isótopos de los mismos, por ejemplo tal como se describen más abajo; preferiblemente, los tautómeros o estereoisómeros o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, los tautómeros o solvatos de los mismos, incluso más preferiblemente los tautómeros o solvatos de los mismos. En lo sucesivo, los compuestos y sus solvatos, isómeros estereoquímicos, tautómeros, e isótopos (tales como derivados deuterados de los mismos) tal como se definen en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios en procesos químicos) se designan como "compuestos de la invención".

30

35

Solvatos

40

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se someten a reacción o a partir de los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención. En una realización, los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen el hidrato de los mismos.

45

En una realización, dicha forma cristalina de los compuestos de la fórmula (I) es un cocrystal o coformador. Dicho cocrystal o coformador se puede preparar usando moléculas solubles en agua tales como sacarina, cafeína, nicotinamida o ácidos carboxílicos. Los coformadores se pueden preparar tal como se describe en Emami S et al (2018) *BiolImpacts* 8(4), 305-320.

5 N-óxidos

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen una función/resto que contiene nitrógeno también pueden formar N-óxidos. Una referencia en la presente memoria a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una

función/resto que contiene nitrógeno también incluye el N-óxido.

Cuando un compuesto contiene varias funciones/restos que contienen nitrógeno, uno o más de un átomo de nitrógeno pueden oxidarse para formar un N-óxido. Algunos ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

Los N-óxidos se pueden formar mediante el tratamiento de la función/resto que contiene nitrógeno con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo un ácido peroxycarboxílico), véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience. Más particularmente, los N-óxidos se pueden preparar mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), en el que la función/resto que contiene nitrógeno se somete a reacción con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (mCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

Profármacos

Los expertos en la materia apreciarán que ciertos derivados protegidos de compuestos de la fórmula (I), que pueden prepararse antes de una etapa de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pero, en ciertos casos, pueden administrarse por vía oral o parenteral y después metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, dichos derivados se pueden describir como "profármacos".

En *Drugs of Today*, 19, 9, 1983, 499-538 y en *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, pp. 306-316 y en *"Design of Prodrugs"* por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1, se describen ejemplos de funcionalidad profármaco adecuada para los compuestos de la presente invención.

Además, los expertos en la materia apreciarán que ciertos restos, conocidos por los expertos en la materia como "prorrestos", por ejemplo como describe H. Bundgaard en *"Design of Prodrugs"*, pueden disponerse en funcionalidades apropiadas cuando dichas funcionalidades están presentes dentro de compuestos de la invención.

También se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la invención polimorfos de los mismos.

Enantiómeros

Cuando los compuestos de la fórmula (I) presentan centros quirales, la presente invención incluye dentro de su alcance todos los enantiómeros y diastereoisómeros posibles, incluidas las mezclas de los mismos. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse unas de otras por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautomérica o mezclas de la misma.

50 Isótopos

La invención en cuestión también incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables que sean idénticos a los mencionados en la fórmula (I), salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente a la masa atómica o el número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H (D) y ^3H (T), carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Los compuestos de la fórmula (I) también pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas, ya que se pueden usar para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores. Los métodos de detección o identificación pueden usar compuestos que están marcados con agentes marcadores tales como

radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas (por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, acuorina y luciferasa), etc. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir, ^3H (T), y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles con dicho fin debido a su facilidad de incorporación y los métodos sencillos de detección.

5

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H (D), puede ofrecer algunas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y, por ello, pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

- 10 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (TEP, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación de dianas.

Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

15

Pureza

- 20 Dado que los compuestos de la fórmula (I) están previstos para ser utilizados en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos un 60 % pura, más adecuadamente al menos un 75 % pura y preferiblemente al menos un 85 %, especialmente al menos un 98 % pura (los % se dan en peso por peso). Pueden usarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

25

Procesos

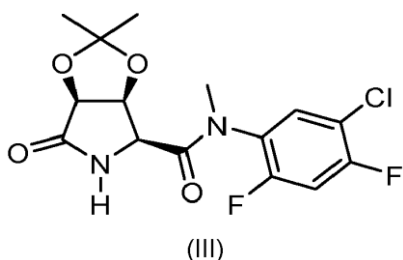
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) y derivados de los mismos. Los siguientes esquemas son ejemplos de esquemas sintéticos que pueden usarse para sintetizar los compuestos de la invención. En los siguientes esquemas, los grupos reactivos pueden protegerse con grupos protectores y desprotegerse de acuerdo con técnicas bien establecidas.

30

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar el derivado deuterado de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente memoria, que comprende:

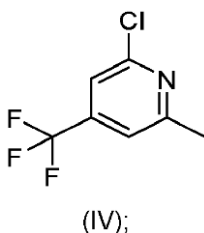
35

(a) someter a reacción un derivado deuterado de un compuesto de la fórmula (III):



40

con un compuesto de la fórmula (IV):



45

(b) desproteger un derivado protegido de un compuesto de la fórmula (I); e

(c) interconvertir un compuesto de la fórmula (I) o derivado protegido del mismo a otro compuesto de la fórmula (I) o derivado protegido del mismo.

50

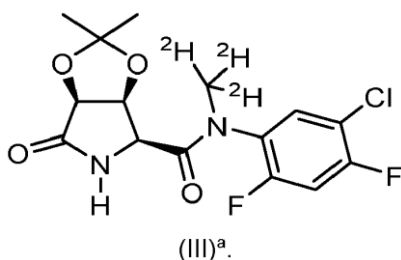
El proceso (a) normalmente comprende someter a reacción un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto

de la fórmula (IV) en presencia de catalizadores y ligandos adecuados, tales como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y XantPhos, y en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3 , en condiciones adecuadas, como calentar en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada (como 90-95 °C).

- 5 Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 1.

En una realización, el compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (III)^a:

10



Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos.

15

Un experto en la materia conoce un amplio intervalo de interconversiones de grupos funcionales bien conocidas para el proceso (c) para convertir un compuesto precursor en un compuesto de la fórmula (I) y se describen en Advanced Organic Chemistry por Jerry March, 4^a edición, John Wiley & Sons, 1992. Por ejemplo, las posibles funcionalizaciones catalizadas por metal tales como el uso de reactivos de organoestaño (la reacción de Stille), reactivos de Grignard y reacciones con nucleófilos de nitrógeno se describen en 'Palladium Reagents and Catalysts' [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] y Handbook of OrganoPalladium Chemistry for Organic Synthesis [Volumen 1, editado por Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

20

Si procede, las reacciones descritas en la presente memoria van seguidas o precedidas por una o más reacciones conocidas por el experto en la materia y se realizan en un orden apropiado para conseguir las sustituciones requeridas en compuestos de la fórmula (I) con el fin de proporcionar otros compuestos de la fórmula (I). Los ejemplos no limitativos de dichas reacciones cuyas condiciones pueden encontrarse en la bibliografía incluyen:

25

protección de funciones reactivas,

desprotección de funciones reactivas,

halogenación,

35

deshalogenación,

desalquilación,

alquilación de amina, anilina, alcohol y fenol,

reacción de Mitsunobu en grupos hidroxilo,

reacciones de cicloadición en grupos apropiados,

45

reducción de nitro, ésteres, ciano, aldehídos,

reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición,

acilación,

sulfonilación/introducción de grupos sulfonilo,

saponificación/hidrólisis de grupos éster,

55

amidificación o transesterificación de grupos éster,

esterificación o amidificación de grupos carboxílicos,

intercambio de halógenos,

5 sustitución nucleofílica con amina, tiol o alcohol,

aminación reductora,

formación de oxima en grupos carbonilo e hidroxilamina,

10 S-oxidación,

N-oxidación,

15 salificación.

Se reconoce que la secuencia de reacciones que implican acoplamiento y reducción de arilo puede variar. También se reconoce que una amplia gama de catalizadores basados en paladio son adecuados para realizar reacciones de acoplamiento de arilo.

20 También se puede reconocer que la separación de isómeros puede tener lugar en cualquier etapa adecuada en la secuencia sintética. Debe subrayarse que dicha separación quiral forma un aspecto clave de la invención y que dicha separación se puede realizar de acuerdo con la metodología descrita en la presente memoria o se puede realizar de acuerdo con metodología conocida. También se reconoce que puede ser beneficioso formar temporalmente un derivado protegido de un producto intermedio en la síntesis, por ejemplo una amina protegida con Boc o una amida protegida con SEM, para facilitar la separación cromatográfica, la resolución quiral o para mejorar la solubilidad o los rendimientos en etapas particulares.

30 En muchas de las reacciones arriba descritas, puede ser necesario proteger uno o más grupos para impedir que la reacción se produzca en un lugar no deseable de la molécula. En *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 4ª edición; John Wiley and Sons, 2007) se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores, y métodos para proteger y desproteger grupos funcionales.

35 Un grupo hidroxilo se puede proteger, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un terc-butil éter; un tetrahidropiranyl (THP) éter; un bencil, benzhidril (difenilmetil), o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o terc-butildimetilsilil éter; o un éster de acetilo (-OC(=O)CH₃).

40 Un grupo amina se puede proteger, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un carbamato (-NRCO-OR), por ejemplo como: una metilamida (-NHCO-CH₃); un carbamato de bencilo (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz o NH-Z); como un carbamato de terc-butilo (-NHCOOC(CH₃)₃, NH-Boc); un carbamato de 2-bifenil-2-propilo (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, NH-Boc), como un carbamato de 9-fluorenilmetilo (-NH-Fmoc), como un carbamato de 6-nitroveratrilo (-NH-Nvoc), como un carbamato de 2-trimetilsililetilo (-NH-Teoc), como un carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (-NH-Troc), como un carbamato de alilo (-NH-Alloc), o como un carbamato de 2-(fenilsulfonil)etilo (-NH-Psec).

45 Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen los grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo), grupos bencilo tales como un grupo para-metoxibencilo (PMB) y grupos tetrahidropiranyl (THP).

50 Un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster, por ejemplo como: un éster de alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster de metilo; un éster de terc-butilo); un éster de haloalquilo C₁₋₇ (por ejemplo un éster de trihaloalquilo C₁₋₇); un éster triC₁₋₇-alquilsililo-C₁₋₇ alquilo, o un éster de C₅₋₂₀ arilo-C₁₋₇ alquilo (por ejemplo, un éster de bencilo; un éster de nitrobencilo; éster de para-metoxibencilo).

55 Los expertos en la materia entenderán que ciertos compuestos de la invención se pueden convertir en otros compuestos de la invención de acuerdo con métodos químicos estándar.

Utilidad terapéutica

60 Los compuestos de la invención, y ejemplos de los mismos, son inhibidores de la actividad de polimerasa Polθ, y pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria. Además, los compuestos de la invención serán útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por Polθ. Las referencias a la prevención o profilaxis o al tratamiento de una enfermedad o afección tal como el cáncer incluyen en su alcance la mitigación o reducción de la incidencia del cáncer.

65

Por lo tanto, por ejemplo, está previsto que los compuestos de la invención serán útiles para la mitigación o reducción de la incidencia del cáncer.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población adulta. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población pediátrica.

- 10 Como consecuencia de su inhibición de Polθ, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio para desactivar la capacidad de las células para realizar MMEJ. Por lo tanto, se supone que los compuestos pueden resultar útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que hay un trastorno asociado a la acumulación de células.

- 15 Sin estar ligado a ninguna teoría, se espera que los inhibidores de Polθ de la presente invención demuestren ciertas propiedades para que sean de particular utilidad en el tratamiento terapéutico de ciertos cánceres. Por ejemplo, en una realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención son adecuadamente letales en tumores sólidos primarios y secundarios deficientes en BRCA1 y BRCA2, incluidos los de mama, ovario, próstata y páncreas.

- 20 En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención son adecuadamente letales en una variedad de tumores sólidos primarios y secundarios que son HRD por mecanismos distintos a la deficiencia de BRCA, como aquellos con hipermetilación del promotor. En estos tumores en los que ninguna vía de reparación de DSB puede regularse con disminución completa, la Polθi se puede administrar junto con otro modulador de DDR, como un inhibidor de PARP, un inhibidor de ADN-PK, un inhibidor de ATR, un inhibidor de ATM, un inhibidor de wee1 o un inhibidor de CHK1.

- 25 En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención son adecuadamente letales en tumores primarios y secundarios de mama, ovario, próstata y páncreas que retienen la deficiencia de BRCA1 pero que, después o no de la exposición a la medicación PARPi, son resistentes a tratamiento PARPi.

- 30 En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención aumentan adecuadamente la ORR, incluida la CRR, retrasarán el inicio de la resistencia a PARPi, aumentarán el tiempo hasta la recaída y la DFS, y aumentarán la OS de HRD (BRCA1/2 deficiente y otros mecanismos HRD) tumores primarios y secundarios (mama, ovario, próstata y páncreas) cuando se administran con programas de tratamiento PARPi.

- 35 En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención muestran adecuadamente enfermedad sintética y/o letalidad sintética en una variedad de tumores con pérdida de actividad ATM (ATM^{-/-}) particularmente en el contexto de WT p53. Los tipos de tumores incluirán alrededor del 10 % de todos los tumores sólidos, incluidos los gástricos, de pulmón, de mama y CCR, junto con CLL. La medicación conjunta con otro modificador de DDR, como un inhibidor de ADN-PK, un inhibidor de PARP o un inhibidor de ATR, puede mejorar aún más dicha actividad. Los inhibidores de Polθ volverán a sensibilizar la CLL frente a la quimioterapia clásica y la quimioinmunoterapia donde ha surgido la resistencia a los medicamentos. Así, según otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende adicionalmente un inhibidor de ADN-PK, un inhibidor de PARP o un inhibidor de ATR.

- 45 En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención muestran adecuadamente enfermedad sintética y/o letalidad sintética en una variedad de tumores deficientes en el proceso de reparación de ruptura bicatenaria de ADN de unión de extremos no homólogos (NHEJ-D). Los tipos de tumores incluirán aproximadamente del 2 al 10 % de todos los tumores sólidos, incluidos los de próstata, páncreas, cuello uterino, mama, pulmón, vejiga y esófago. La medicación conjunta con otro modificador de DDR, como un inhibidor de PARP, un inhibidor de ATM, un inhibidor de wee1, un inhibidor de CHK o un inhibidor de ATR, puede mejorar aún más dicha actividad. Los inhibidores de Polθ sensibilizarán aún más las células cancerosas NHEJD frente a las quimioterapias inductoras de DSB de ADN y a las terapias basadas en radiación ionizante. Por lo tanto, según otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende adicionalmente un inhibidor de PARP, un inhibidor de ATM, un inhibidor de wee1, un inhibidor de CHK, o un inhibidor de ATR.

- 55 En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención reducen adecuadamente la respuesta de estrés de replicación del ADN durante la quimioterapia de tumores competentes en HR tales como tumores de ovario, NSCL y mama que sobreexpresan Polθ. Esto aumentará la ORR al tratamiento y aumentará la OS. Dichos efectos son particularmente probables con la citarabina (Ara-C) y la hidroxiaurea que se usan en una amplia variedad de leucemias, incluida la CML, y el tratamiento de los carcinomas de células escamosas.

- 60 En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención sensibilizan selectivamente de forma adecuada tumores sólidos a la radioterapia, incluyendo EBRT y braquiterapia y terapias basadas en radioligandos, con poca o ninguna sensibilización de los tejidos normales. En un entorno de intención curativa fraccionada, esto aumentará el control locorregional y aumentará la supervivencia. Esto será particularmente evidente en el manejo de NSCLC, SCCH&N, cáncer de recto, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención muestran adecuadamente enfermedad sintética y/o letalidad sintética en tumores con delección de PTEN tales como CaP, con o sin medicación conjunta con un PARPi. Además, dichos tumores mostrarán una sensibilidad exquisita a la radioterapia tanto por la delección de PTEN como por la radiosensibilidad inducida por el inhibidor de Polθ.

En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención suprimen adecuadamente la actividad de la polimerasa TLS, sensibilizando tumores sólidos primarios y secundarios (por ejemplo, de mama, pulmón, ovario, CCR) frente a fármacos (por ejemplo, cisplatino, mitomicina y ciclofosfamida) como así como reduciendo la adquisición de mutaciones inducidas por fármacos implicadas en la resistencia tumoral que conducen a la prolongación de la remisión y al aumento de la TTR.

En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención resensibilizan adecuadamente la LMC positiva para BCR-ABL que ha desarrollado resistencia a imatinib, así como otros tumores sólidos con niveles elevados de ligasa IIIα, niveles reducidos de ligasa IV y aumento de dependencia de la reparación altEJ DSB.

En otra realización, los inhibidores de Polθ de la presente invención muestran adecuadamente enfermedad sintética y/o letalidad sintética en cánceres de mama primarios y secundarios ER⁻ resistentes al inhibidor de la aromatasas, mostrando de nuevo niveles elevados de ligasa IIIα, niveles reducidos de ligasa IV y aumento de la dependencia tras la reparación de altEJ DSB.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente memoria para su uso en el tratamiento de tumores caracterizados por una deficiencia en la recombinación homóloga (HRD).

Se apreciará que las referencias en la presente memoria a "deficiencia en la recombinación homóloga (HRD)" se refieren a cualquier variación genética que resulte en una deficiencia o pérdida de función del gen de recombinación homóloga resultante. Los ejemplos de dicha variación genética incluyen mutaciones (por ejemplo, mutaciones puntuales), sustituciones, delecciones, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés), haplotipos, anomalías cromosómicas, Variación del Número de Copias (CNV, por sus siglas en inglés), epigenética, inversiones de ADN, reducción de la expresión y mala localización.

En una realización, dichos genes de recombinación homóloga se seleccionan de cualquiera de: ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, BARD1, RAD51C, RAD50, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, PALB2 (FANCN), FANCP (BTBD12), ERCC4 (FANQ), PTEN, CDK12, MRE11, NBS1, NBN, CLASPIN, BLM, WRN, SMARCA2, SMARCA4, LIG1, RPA1, RPA2, BRIP1 y PTEN.

Se apreciará que las referencias en la presente memoria a "deficiencia en la unión de extremos no homólogos (NHEJD)" se refieren a cualquier variación genética que resulte en una deficiencia o pérdida de función del gen de recombinación homóloga resultante. Los ejemplos de dicha variación genética incluyen mutaciones (por ejemplo, mutaciones puntuales), sustituciones, delecciones, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), haplotipos, anomalías cromosómicas, Variación del Número de Copias (CNV), epigenética, inversiones de ADN, reducción de la expresión y localización errónea.

En una realización, dichos genes de unión de extremos no homólogos se seleccionan de uno cualquiera o más de: LIG4, NHEJ1, POLL, POLM, PRKDC, XRCC4, XRCC5, XRCC6 y DCLRE1C.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente memoria para su uso en terapia de tumores que sobreexpresan Polθ.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente memoria para su uso en el tratamiento de tumores que tienen niveles elevados de ligasa IIIα, niveles reducidos de ligasa IV y mayor dependencia de reparación de altEJ DSB.

Los ejemplos de cánceres (y sus contrapartidas benignas) que se pueden tratar (o inhibir) incluyen, pero no se limitan a, tumores de origen epitelial (adenomas y carcinomas de diversos tipos, incluyendo adenocarcinomas, carcinomas escamosos, carcinomas de células transicionales y otros carcinomas) tales como carcinomas de la vejiga y el tracto urinario, mama, tracto gastrointestinal (incluyendo el esófago, estómago (gástrico), intestino delgado, colon, recto y ano), hígado (carcinoma hepatocelular), vesícula biliar y sistema biliar, páncreas exocrino, riñón, pulmón (por ejemplo, adenocarcinomas, carcinomas pulmonares microcíticos, carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas broncoalveolares y mesoteliomas), cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de la lengua, cavidad bucal, laringe, faringe, nasofaringe, amígdala, glándulas salivares, cavidad nasal y senos paranasales), ovario, trompas de Falopio, peritoneo, vagina, vulva, pene, cuello uterino, miometrio, endometrio, tiroides (por ejemplo, carcinoma folicular de tiroides), glándula suprarrenal, próstata, piel y anexos (por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas,

queratoacantoma, nevo displásico); trastornos hematológicos malignos (es decir, leucemias, linfomas) y trastornos hematológicos premalignos y trastornos de malignidad de bajo potencial, incluyendo trastornos hematológicos malignos y afecciones del linaje linfóide relacionadas (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda [ALL, por sus siglas en inglés], leucemia linfocítica crónica [CLL, por sus siglas en inglés], linfomas de células B tales como linfoma difuso de células B grandes [DLBCL, por sus siglas en inglés], linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfoma MALT, linfomas y leucemias de células T, linfomas de células T citolíticas naturales [NK, por sus siglas en inglés], linfomas de Hodgkin, tricoleucemia, gamopatía monoclonal de significado incierto, plasmacitoma, mieloma múltiple y trastornos linfoproliferativos postrasplante), y trastornos hematológicos malignos y afecciones del linaje mieloide relacionadas (por ejemplo, leucemia mielógena aguda [AML, por sus siglas en inglés], leucemia mielógena crónica [CML, por sus siglas en inglés], leucemia mielomonocítica crónica [CMML, por sus siglas en inglés], síndrome hipereosinofílico, trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal, por ejemplo sarcomas del tejido blando, hueso o cartílago tales como osteosarcomas, fibrosarcomas, condrosarcomas, rhabdiosarcomas, leiomiomas, liposarcomas, angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, sarcomas sinoviales, sarcomas epitelioides, tumores estromales gastrointestinales, histiocitomas benignos y malignos, y dermatofibrosarcoma protuberante; tumores del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, astrocitomas, gliomas y glioblastomas, meningiomas, ependimomas, tumores pineales y neurinomas); tumores endocrinos (por ejemplo, tumores de la pituitaria, tumores de la glándula suprarrenal, tumores de células de los islotes, tumores paratiroides, tumores carcinoides y carcinoma medular de la tiroides); tumores oculares y de los anexos (por ejemplo, retinoblastoma); tumores de células germinales y trofoblásticos (por ejemplo, teratomas, seminomas, disgerminomas, molas hidatídicas y coriocarcinomas); y tumores pediátricos y embrionarios (por ejemplo, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms y tumores neuroectodérmicos primitivos); o síndromes, congénitos o de otro tipo, que dejan al paciente susceptible a un trastorno maligno (por ejemplo, xeroderma pigmentoso).

Muchas enfermedades se caracterizan por una angiogénesis persistente y no regulada. Las enfermedades proliferativas crónicas a menudo van acompañadas de una angiogénesis profunda, que puede contribuir a, o mantener, un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción de tejidos a través de la proliferación invasiva de los vasos sanguíneos. Se ha comprobado que el crecimiento y la metástasis tumorales dependen de la angiogénesis. Los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, ser útiles en la prevención e interrupción del inicio de la angiogénesis tumoral. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de metástasis y cánceres metastásicos.

La metástasis o enfermedad metastásica es la propagación de una enfermedad de un órgano o parte a otro órgano o parte no adyacente. Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos de la invención incluyen tumores primarios (es decir, células cancerosas en el punto de origen), invasión local (células cancerosas que penetran y se infiltran en los tejidos normales circundantes del área local) y tumores metastásicos (o secundarios), es decir, tumores que se han formado a partir de células malignas que han circulado a través del torrente sanguíneo (diseminación hematogénica) o los vasos linfáticos o a través de cavidades corporales (transcelómica) a otros puntos y tejidos del cuerpo.

Los cánceres particulares incluyen el carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer esofágico, renal, de colon, colorrectal, de pulmón, por ejemplo mesotelioma o adenocarcinoma de pulmón, de mama, de vejiga, gastrointestinal, de ovario y de próstata.

Un aspecto adicional proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección tal como se describen en la presente memoria, en particular cáncer.

Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento del crecimiento tumoral, la patogénesis, la resistencia a la quimio- y radioterapia mediante células sensibilizadoras a la quimioterapia y como agentes antimetastásicos.

La potencia de los compuestos de la invención como inhibidores de Polθ se puede medir usando los ensayos biológicos y biofísicos expuestos en los ejemplos de la presente memoria y el grado de afinidad presentado por un compuesto determinado se puede definir en términos del valor IC₅₀. Algunos compuestos particulares de la presente invención son compuestos que tienen un valor IC₅₀ inferior a 1 μM, más particularmente inferior a 0.1 μM.

En el documento WO 2017/062754 se ha descrito un papel para la pérdida de Polθ que mejora la eficacia de la edición de genes mediada por CRISPR. Por lo tanto, es probable que los compuestos inhibidores de Polθ sean útiles para mejorar la eficiencia de las metodologías de edición basadas en CRISPR y/o las terapias de edición basadas en CRISPR. Además, es probable que la inhibición de Polθ mediada por compuestos reduzca la frecuencia de eventos de integración aleatoria y, por lo tanto, proporcione una ruta para mejorar cualquier problema de seguridad de la tecnología mediada por CRISPR. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente memoria

en una metodología de edición basada en CRISPR y/o terapias de edición basadas en CRISPR, como la mejora de la eficacia de CRISPR basada en metodología de edición y/o terapias de edición basadas en CRISPR.

Composiciones Farmacéuticas

5

Siempre que sea posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación). En una realización se trata de una composición farmacéutica estéril.

10

Por tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, tal como se definen más arriba, y métodos de preparación de una composición farmacéutica que comprende (por ejemplo, por mezcla) al menos un compuesto de la fórmula (I) junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos, tal como se describen en la presente memoria.

15

El excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar, por ejemplo, entre vehículos (por ejemplo, un vehículo sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes, cargas o agentes voluminizadores, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes controladores de la liberación, agentes aglutinantes, disgregantes, agentes lubricantes, conservantes, antioxidantes, agentes tamponadores, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, agentes enmascaradores del sabor, estabilizantes o cualquier otro excipiente usado convencionalmente en composiciones farmacéuticas. A continuación se exponen con más detalle ejemplos de excipientes para diversos tipos de composiciones farmacéuticas.

25

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, según el buen criterio médico, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de un individuo (por ejemplo, humano) sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones excesivos, con una relación beneficio/riesgo acorde razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación.

30

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (I) se pueden formular según técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE. UU.

35

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Cuando las composiciones están destinadas a la administración parenteral, se pueden formular para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para la administración directa en un órgano o tejido diana mediante inyección, infusión u otros medios de administración. La administración puede realizarse mediante inyección en bolo, infusión a corto plazo o infusión a largo plazo y puede realizarse mediante administración pasiva o mediante la utilización de una bomba de infusión o un controlador de jeringa adecuados.

40

45

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, codisolventes, agentes tensioactivos, mezclas de disolventes orgánicos, agentes de complejación de ciclodextrina, agentes emulsionantes (para formar y estabilizar formulaciones en emulsión), componentes liposómicos para formar liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de liofilización y combinaciones de agentes para, entre otras cosas, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y volver la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden adoptar la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (R.G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, pp. 201-230).

50

55

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o multidosas, por ejemplo ampollas selladas, viales y jeringas precargadas, y se pueden almacenar en un estado deshidratado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. En una realización, la formulación se proporciona como un ingrediente farmacéutico activo en un frasco para su posterior reconstitución usando un diluyente apropiado.

60

La formulación farmacéutica se puede preparar liofilizando un compuesto de la fórmula (I), o subgrupos del mismo. La liofilización se refiere al procedimiento de deshidratación por congelación de una composición. Por lo tanto, deshidratación por congelación y liofilización se usan en la presente memoria como sinónimos.

65

Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral también pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso.

5

Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de maíz o aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales espesantes o de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

10

Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede garantizar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes para ajustar la tonicidad tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

15

20

En una realización particular de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración i.v., por ejemplo, mediante inyección o infusión. Para la administración intravenosa, la solución se puede administrar como tal, o se puede inyectar en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un 0.9 % de solución salina o un 5 % de dextrosa), antes de la administración.

25

En otra realización particular, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración subcutánea (s.c.).

30

Las formas de administración farmacéutica adecuadas para administración oral incluyen comprimidos (revestidos o sin revestir), cápsulas (duras o blandas), pastillas, píldoras, comprimidos para chupar, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.

35

Por tanto, las composiciones de los comprimidos pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte como un azúcar o un alcohol de azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no obtenido de azúcares tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o un derivado de la misma tal como celulosa microcristalina (MCC, por sus siglas en inglés), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener ingredientes convencionales como aglutinantes y agentes de granulación, tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables, tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes tamponadores (por ejemplo, tampones de fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son ampliamente conocidos y no es necesario describirlos pormenorizadamente en la presente memoria.

40

45

Los comprimidos se pueden diseñar para que liberen el fármaco bien tras el contacto con los líquidos estomacales (comprimidos de liberación inmediata), bien para que lo liberen de una manera controlada (comprimidos de liberación controlada) a lo largo de un período de tiempo prolongado o en una región específica del tracto GI.

50

Las formulaciones de las cápsulas pueden ser de la variedad de gelatinas duras o gelatinas blandas y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida, o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gelatina animal o equivalentes de la misma sintéticos u obtenidos de plantas.

55

Las formas farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, etc.) pueden estar revestidas o no. Los revestimientos pueden actuar indistintamente como una película protectora (por ejemplo, un polímero, una cera o un barniz) o como un mecanismo para controlar la liberación del fármaco o con fines estéticos o identificativos. El revestimiento (por ejemplo, un polímero de tipo Eudragit[™]) se puede diseñar para que libere el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Por tanto, el revestimiento se puede seleccionar para que se degrade en determinadas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando selectivamente de ese modo el compuesto en el estómago o en el íleon, duodeno, yeyuno o colon.

60

En lugar de, o además de, un revestimiento, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente de control de la liberación, por ejemplo un agente retardador de la liberación que se puede adaptar

65

para que libere el compuesto de una manera controlada en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el fármaco se puede presentar en un revestimiento de polímero, por ejemplo un revestimiento de polímero de polimetacrilato, que se puede adaptar para que libere selectivamente el compuesto en condiciones variables de acidez o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de la matriz o el revestimiento retardador de la liberación puede adoptar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico) que se erosiona de forma sustancial y continua a medida que la forma farmacéutica pasa a través del tracto gastrointestinal. En otra alternativa, el revestimiento se puede diseñar para que se desintegre por la acción microbiana en el intestino. Como una alternativa adicional, el principio activo se puede formular en un sistema de administración que proporciona el control osmótico de la liberación del compuesto. Las formulaciones de liberación osmótica y otras formas de liberación retardada o controlada (por ejemplo, las formulaciones a base de resinas de intercambio iónico) se pueden preparar según métodos ampliamente conocidos por los expertos en la materia.

El compuesto de la fórmula (I) se puede formular con un vehículo y administrar en forma de nanopartículas, ayudando el aumento del área de la superficie de las nanopartículas a su absorción. Además, las nanopartículas ofrecen la posibilidad de penetración directa en la célula. En "Nanoparticle Technology for Drug Delivery", editado por Ram B Gupta y Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, publicado el 13 de marzo de 2006, se describen sistemas de administración de fármacos en nanopartículas. Las nanopartículas para la administración de fármacos también se describen en J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, y en Sinha et al. Mol. Cancer Ther. 1 de agosto, (2006) 5, 1909.

Las composiciones farmacéuticas comprenden típicamente de aproximadamente un 1 % (p/p) a aproximadamente un 95 % (p/p) de ingrediente activo y de un 99 % (p/p) a un 5 % (p/p) de un excipiente o una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. En particular, las composiciones comprenden de aproximadamente un 20 % (p/p) a aproximadamente un 90 % (p/p) de ingrediente activo y de un 80 % (p/p) a un 10 % de un excipiente o una combinación de excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 95 %, preferiblemente de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 90 % de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas precargables, grageas, comprimidos o cápsulas.

El o los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar según la forma física deseada de la formulación y, por ejemplo, se pueden seleccionar entre diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como cargas o agentes voluminizadores; y diluyentes líquidos tales como disolventes y codisolventes), disgregantes, agentes tamponadores, lubricantes, auxiliares de flujo, agentes controladores de la liberación (por ejemplo, polímeros o ceras retrasantes o retardantes de la liberación), aglutinantes, agentes de granulación, pigmentos, plastificantes, antioxidantes, conservantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de ajuste de la tonicidad y agentes de revestimiento.

El experto tendrá experiencia para seleccionar las cantidades apropiadas de ingredientes para su uso en las formulaciones. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas contienen típicamente un 0-20 % de disgregantes, un 0-5 % de lubricantes, un 0-5 % de auxiliares de flujo y/o un 0-99 % (p/p) de cargas/ o agentes voluminizadores (dependiendo de la dosis del fármaco). También pueden contener un 0-10 % (p/p) de aglutinantes poliméricos, un 0-5 % (p/p) de antioxidantes, un 0-5 % (p/p) de pigmentos. Los comprimidos de liberación lenta contendrían además un 0-99 % (p/p) de polímeros para el control (por ejemplo, el retardo) de la liberación (en función de la dosis). Los revestimientos de película del comprimido o cápsula contienen típicamente un 0-10 % (p/p) de polímeros, un 0-3 % (p/p) de pigmentos y/o un 0-2 % (p/p) de plastificantes.

Las formulaciones parenterales contienen típicamente un 0-20 % (p/p) de tampones, un 0-50 % (p/p) de codisolventes y/o un 0-99 % (p/p) de Agua para Inyección (WFI, por sus siglas en inglés) (en función de la dosis y de si están liofilizadas). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener un 0-99 % (p/p) de aceites.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados para obtener comprimidos, núcleos de grageas o cápsulas. También es posible incorporarlas en una matriz polimérica o cérea que permite que los ingredientes activos se difundan o se liberen en cantidades moderadas.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas homogéneas extremadamente finas de dos o más de sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas de dispersión molecular), un tipo de dispersión sólida, son ampliamente conocidas para su uso en tecnología farmacéutica (véase (Chiou y Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) y son útiles para aumentar las tasas de disolución y aumentar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua.

Esta invención también proporciona formas farmacéuticas sólidas que comprenden la solución sólida arriba

descrita. Las formas farmacéuticas sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables y comprimidos dispersables o efervescentes. Se pueden mezclar excipientes conocidos con la solución sólida para obtener la forma farmacéutica deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un desintegrante y un lubricante, o (b) un desintegrante, un lubricante y un tensioactivo.

- 5 Además, una cápsula puede contener un agente voluminizador, como lactosa o celulosa microcristalina. Un comprimido puede contener la solución sólida mezclada con al menos un desintegrante, un lubricante, un tensioactivo, un agente voluminizador y un deslizante. Un comprimido masticable puede contener la solución sólida mezclada con un agente voluminizador, un lubricante y, si se desea, un agente edulcorante adicional (tal como un edulcorante artificial) y aromatizantes adecuados. Las soluciones sólidas también se pueden
10 formar pulverizando soluciones de fármaco y un polímero adecuado sobre la superficie de vehículos inertes tales como perlas de azúcar ("esferas"). Estas perlas pueden rellenarse posteriormente en cápsulas o comprimirse para formar comprimidos.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "cajas para pacientes" que contienen un ciclo de tratamiento completo en un único envase, generalmente un envase de blíster. Las cajas para
15 pacientes tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, en las que un farmacéutico divide el suministro a un paciente de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel, porque el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en la caja para pacientes, habitualmente ausente en las prescripciones de los pacientes. La inclusión de un prospecto ha demostrado mejorar el cumplimiento
20 terapéutico del paciente con las instrucciones del médico.

Las composiciones para uso tópico y administración nasal incluyen pomadas, cremas, aerosoles, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo, insertos intraoculares). Dichas composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

- 25 Los ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden estar, por ejemplo, formados a partir de un material moldeable conformado o ceroso que contiene el compuesto activo. También se pueden usar soluciones del compuesto activo para administración rectal.

- 30 Las composiciones para administración por inhalación pueden adoptar la forma de composiciones en polvo inhalables o pulverizaciones líquidas o en polvo, y pueden administrarse en forma estándar usando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Dichos dispositivos son ampliamente conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo
35 junto con un diluyente sólido inerte en polvo tal como lactosa.

- Los compuestos de la fórmula (I) generalmente se presentarán en forma de dosis unitaria y, como tal, habitualmente contendrán suficiente compuesto para proporcionar el grado de actividad biológica deseado. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo
40 de 1 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de estos intervalos, los subintervalos particulares del compuesto son de 0.1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (más habitualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo de 50 miligramos a 500 miligramos), o de 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo de 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo de 0.1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).

- Para las composiciones orales, una forma farmacéutica unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más habitualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo de 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo de 100
45 miligramos a 1 gramo, de compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

- 50 Métodos de tratamiento

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles en la profilaxis o el tratamiento de una gama de enfermedades o afecciones mediadas por Polθ. Por lo tanto, según otro aspecto de la descripción se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección mediada por Polθ (por ejemplo cáncer), que
55 comprende administrar a un individuo que lo necesite un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en la presente memoria. Más arriba se han expuesto ejemplos de dichas enfermedades y afecciones, y en particular incluyen el cáncer.

- 60 Los compuestos se administran generalmente a un individuo que necesite dicha administración, por ejemplo un paciente humano o animal, en particular un humano.

- Los compuestos se administrarán habitualmente en cantidades que sean terapéutica o profilácticamente útiles y que generalmente no sean tóxicas. Sin embargo, en ciertas situaciones (por ejemplo, en el caso de enfermedades potencialmente mortales), los beneficios de administrar un compuesto de la fórmula (I) pueden
65 superar a las desventajas de los efectos tóxicos o efectos secundarios, en cuyo caso se puede considerar

deseable administrar los compuestos en cantidades que están asociadas a un cierto grado de toxicidad.

Los compuestos se pueden administrar durante un período prolongado para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o se pueden administrar solo durante un período corto. Como alternativa, se pueden administrar de forma continua o de un modo que proporcione dosificación intermitente (por ejemplo, de manera pulsátil).

Una dosis diaria habitual del compuesto de la fórmula (I) puede estar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más habitualmente de 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más usualmente de 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo de 10 nanogramos a 10 miligramos, y más habitualmente de 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo de 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal, aunque se pueden administrar dosis superiores o inferiores cuando sea necesario. El compuesto de la fórmula (I) se puede administrar diariamente o de forma repetida cada 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 10, o 14, o 21, o 28 días, por ejemplo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral en un intervalo de dosis, por ejemplo de 1 a 1500 mg, de 2 a 800 mg, o de 5 a 500 mg, por ejemplo de 2 a 200 mg o de 10 a 1000 mg, incluyendo los ejemplos de dosis particulares 10, 20, 50 y 80 mg. El compuesto se puede administrar una o más veces al día, por ejemplo un régimen de dosificación adecuado puede requerir de 1000 mg a 1500 mg dos o tres veces al día. El compuesto se puede administrar de forma continua (es decir, tomado todos los días sin descanso a lo largo de toda la duración del régimen de tratamiento). Alternativamente, el compuesto se puede administrar de forma intermitente (es decir, tomado continuamente durante un período determinado tal como una semana, a continuación interrumpido durante un período tal como una semana y a continuación tomado continuamente durante otro período tal como una semana, y así sucesivamente a lo largo de toda la duración del régimen de tratamiento). Los ejemplos de regímenes de tratamiento que implican administración intermitente incluyen regímenes en los que la administración se realiza en ciclos de una semana sí, una semana no; o dos semanas sí, una semana no; o tres semanas sí, una semana no; o dos semanas sí, dos semanas no; o cuatro semanas sí, dos semanas no; o una semana sí, tres semanas no - durante uno o más ciclos, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más ciclos.

En un programa de dosificación particular, un paciente recibirá una infusión de un compuesto de la fórmula (I) durante períodos de una hora al día durante hasta diez días, en particular hasta cinco días durante una semana, y el tratamiento se repetirá a un intervalo deseado tal como de dos a cuatro semanas, en particular cada tres semanas.

Más particularmente, un paciente puede recibir una infusión de un compuesto de la fórmula (I) durante períodos de una hora al día durante 5 días y repetir el tratamiento cada tres semanas.

En otro programa de dosificación particular, un paciente recibe una infusión durante 30 minutos a 1 hora seguida de infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo de 1 a 5 horas, por ejemplo 3 horas.

En un programa de dosificación particular adicional, un paciente recibe una infusión continua durante un período de 12 horas a 5 días, y en particular una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

En otro programa de dosificación particular, un paciente recibe el compuesto por vía oral una vez a la semana.

En otro programa de dosificación particular, un paciente recibe el compuesto por vía oral una vez al día durante entre 7 y 28 días, como 7, 14 o 28 días.

En otro programa de dosificación particular, un paciente recibe el compuesto por vía oral una vez al día durante 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana seguido de la cantidad requerida de días de descanso para completar un ciclo de una o dos semanas.

En otro programa de dosificación particular, un paciente recibe el compuesto por vía oral una vez al día durante 2 semanas seguido de 2 semanas de descanso.

En otro programa de dosificación particular, un paciente recibe el compuesto por vía oral una vez al día durante 2 semanas seguido de 1 una semana de descanso.

En otro programa de dosificación particular, un paciente recibe el compuesto por vía oral una vez al día durante 1 semana seguido de 1 semana de descanso.

En última instancia, sin embargo, la cantidad de compuesto administrado y el tipo de composición usada serán acordes a la naturaleza de la enfermedad o afección fisiológica que se esté tratando y dependerá del criterio del médico.

Se apreciará que se pueden utilizar inhibidores de Polθ como un único agente o en combinación con otros agentes anticancerosos. Se pueden realizar experimentos de combinación, por ejemplo tal como se describe en Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regulat 1984; 22: 27-55.

5

Los compuestos tal como se definen en la presente memoria se pueden administrar como un único agente terapéutico o se pueden administrar en terapia de combinación con otro u otros compuestos (o terapias) para el tratamiento de una enfermedad particular, por ejemplo una enfermedad neoplásica tal como un cáncer como se ha definido anteriormente en la presente memoria. Para el tratamiento de las afecciones arriba indicadas, los compuestos de la invención se pueden emplear ventajosamente en combinación con otro u otros medicamentos, más particularmente con otros agentes anticancerosos o adyuvantes (agentes auxiliares en la terapia) en la terapia contra el cáncer. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar junto con (simultáneamente o en diferentes intervalos de tiempo) los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a:

10

15

- inhibidores de la topoisomerasa I;
- antimetabolitos;
- 20 • agentes dirigidos a la tubulina;
- inhibidores de ligandos de ADN y topoisomerasa II;
- agentes alquilantes
- 25 • anticuerpos monoclonales;
- antihormonas;
- 30 • inhibidores de la transducción de señales;
- inhibidores de proteasomas;
- inhibidores de ADN metiltransferasas;
- 35 • citocinas y retinoides;
- terapias dirigidas a la cromatina;
- 40 • radioterapia; y
- otros agentes terapéuticos o profilácticos.

25

30

35

40

45

Los ejemplos particulares de agentes anticancerosos o adyuvantes (o sales de los mismos) incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los agentes seleccionados entre los grupos (i)-(xlvi), y opcionalmente el grupo (xlvii), que se indican a continuación:

50

(i) compuestos de platino, por ejemplo, cisplatino (opcionalmente combinado con amifostina), carboplatino u oxaliplatino;

(ii) compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteínas paclitaxel (Abraxane™), docetaxel, cabazitaxel o larotaxel;

55

(iii) inhibidores de la topoisomerasa I, por ejemplo compuestos de camptotecina, por ejemplo camptotecina, irinotecán (CPT11), SN-38 o topotecán;

(iv) inhibidores de la topoisomerasa II, por ejemplo epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo etopósido o tenipósido;

60

(v) alcaloides de la vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina, vincristina liposomal (Onco-TCS), vinorelbina, vindesina, vinflunina o vincesir;

65

(vi) derivados de nucleósidos, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU, opcionalmente en combinación con leucovorina), gemcitabina, capecitabina, tegafur, UFT, S1, cladribina, citarabina (Ara-C, arabinósido de citosina), fludarabina, clofarabina o nelarabina;

- (vii) antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina, tiopurina, 6-mercaptopurina o hidroxiaurea (hidroxicarbamida);
- 5 (viii) agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina (BCNU), bendamustina, tiotepa, melfalán, treosulfano, lomustina (CCNU), altretamina, busulfano, dacarbazina, estramustina, fotemustina, ifosfamida (opcionalmente en combinación con mesna), pipobromán, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo, mecloretamina, metilciclohexilcloroetilnitrosourea o nimustina (ACNU);
- 10 (ix) antraciclinas, antracenodionas y fármacos relacionados, por ejemplo daunorubicina, doxorubicina (opcionalmente en combinación con dexrazoxano), formulaciones liposomales de doxorubicina (por ejemplo, Caelyx[™], Myocet[™], Doxil[™]), idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, amsacrina o valrubicina;
- 15 (x) epotilonas, por ejemplo, ixabepilona, patupilona, BMS-310705, KOS-862 y ZK-EPO, epotilona A, epotilona B, desoxiepotilona B (también conocida como epotilona D o KOS-862), azaepotilona B (también conocida como BMS-247550), aulimalida, isolaulimalida o lueterobina;
- (xi) inhibidores de la ADN metiltransferasa, por ejemplo temozolomida, azacitidina o decitabina, o SGI-110;
- 20 (xii) antifolatos, por ejemplo metotrexato, pemetrexed disódico o raltitrexed;
- (xiii) antibióticos citotóxicos, por ejemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, o mitramicina;
- 25 (xiv) agentes ligantes de tubulina, por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- (xv) inhibidores de la transducción de señales tales como inhibidores de cinasas (por ejemplo inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial, por sus siglas en inglés), inhibidores de VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, por sus siglas en inglés), inhibidores de PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por sus siglas en inglés), MTKI (inhibidores de cinasa multidiaria, por sus siglas en inglés), inhibidores de Raf, inhibidores de mTOR, por ejemplo mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, dovitinib, axitinib, nilotinib, vandetanib, vatalanib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, everolimus (RAD 001) o vemurafenib (PLX4032/RG7204), dabrafenib, encorafenib o un inhibidor de I κ B cinasa tal como un SAR-113945, bardoxolone, BMS-066, BMS-345541, IMD-0354, IMD-2560, o IMD-1041, o inhibidores de MEK tal como Selumetinib (AZD6244) y Trametinib (GSK121120212);
- 30 (xvi) inhibidores de cinasa Aurora, por ejemplo, AT9283, barasertib (AZD1152), TAK-901, MK0457 (VX680), cenisertib (R-763), danusertib (PHA-739358), alisertib (MLN-8237) o MP-470;
- 40 (xvii) inhibidores de CDK, por ejemplo AT7519, roscovitina, seliciclib, alvocidib (flavopiridol), dinaciclib (SCH-727965), 7-hidroxi-estaurosporina (UCN-01), JNJ-7706621, BMS-387032 (también conocida como SNS-032), PHA533533, PD332991, ZK-304709 o AZD-5438;
- 45 (xviii) inhibidores de PKA/B e inhibidores de la ruta de PKB (akt), por ejemplo inhibidores de AKT como KRX-0401 (perifosine/NSC 639966), ipatasertib (GDC-0068; RG-7440), afuresertib (GSK-2110183; 2110183), MK-2206, MK-8156, AT13148, AZD-5363, fosfato de triciribina (VQD-002; fosfato de triciribina monohidrato (API-2; TCN-P; TCN-PM; VD-0002), RX-0201, NL-71- 101, SR-13668, PX-316, AT13148, AZ-5363, Semaphore, SF1126 o Enzastaurin HCl (LY317615) o inhibidores de mTOR como análogos de rapamicina como RAD 001 (everolimus), CCI 779 (temsirolimus), AP23573 y ridaforolimus, sirolimus (originalmente conocido como rapamicina), AP23841 y AP23573, inhibidores de calmodulina, por ejemplo CBP-501 (inhibidores de la translocación de la cabeza de horquilla), enzastaurina HCl (LY317615) o inhibidores de PI3K como dactolisib (BEZ235), buparlisib (BKM-120; NVP-BKM- 120), BYL719, copanlisib (BAY-80-6946), ZSTK-474, CUDC-907, apitolisib (GDC-0980; RG-7422), pictilisib (pictrelisib, GDC-0941, RG-7321), GDC-0032, GDC-0068, GSK-2636771, idelalisib (antes CAL-101, GS 1101, GS-1101), MLN1117 (INK1117), MLN0128 (INK128), IPI-145 (INK1197), LY-3023414, ipatasertib, afuresertib, MK- 2206, MK-8156, LY-3023414, LY294002, SF1126 o PI-103, o sonolisib (PX-866);
- 50 (xix) inhibidores de Hsp90, por ejemplo AT13387, herbimicina, geldanamicina (GA), 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), por ejemplo NSC-330507, Kos-953 y CNF-1010, clorhidrato de 17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-DMAG), por ejemplo NSC-707545 y Kos-1022, NVP-AUY922 (VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024 (BIIB-021, una purina oral), ganetespib (STA-9090), SNX-5422 (SC-102112) o IPI-504;
- 60 (xx) anticuerpos monoclonales (no conjugados o conjugados a radioisótopos, toxinas u otros agentes), derivados de anticuerpos y agentes relacionados, tales como anticuerpos anti-CD, anti-VEGFR, anti-HER2,
- 65

- anti-CTLA4, anti-PD o anti-EGFR, por ejemplo, rituximab (CD20), ofatumumab (CD20), ibritumomab tiuxetán (CD20), GA101 (CD20), tositumomab (CD20), epratuzumab (CD22), lintuzumab (CD33), gemtuzumab ozogamicina (CD33), alemtuzumab (CD52), galiximab (CD80), trastuzumab (anticuerpo HER2), pertuzumab (HER2), trastuzumab-DM1 (HER2), ertumaxomab (HER2 y CD3), cetuximab (EGFR), panitumumab (EGFR), 5 necitumumab (EGFR), nimotuzumab (EGFR), bevacizumab (VEGF), catumaxumab (EpCAM y CD3), abagovomab (CA125), farletuzumab (receptor de folatos), elotuzumab (CS1), denosumab (ligando de RANK), figitumumab (IGF1R), CP751,871 (IGF1R), mapatumumab (receptor de TRAIL), metMAB (met), mitumomab (gangliósido GD3), naptumomab estafenatox (5T4) o siltuximab (IL6), o agentes inmunomoduladores tales como anticuerpos bloqueadores de CTLA-4 y/o anticuerpos contra PD-1 y PD-L1 y/o PD-L2 por ejemplo 10 ipilimumab (CTLA4), MK-3475 (pembrolizumab, anteriormente lambrolizumab, anti-PD-1), nivolumab (anti-PD-1), BMS-936559 (anti-PD-L1), MPDL320A, AMP-514 o MEDI4736 (anti-PD-L1), o tremelimumab (anteriormente ticilimumab, CP-675,206, anti-CTLA-4);
- (xxi) antagonistas de los receptores de estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, 15 faslodex o raloxifeno;
- (xxii) inhibidores de la aromatasa y fármacos relacionados, tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona, aminoglutetimida, mitotano o vorozol;
- 20 (xxiii) antiandrógenos (es decir, agonistas del receptor de andrógenos) y agentes relacionados, por ejemplo bicalutamida, nilutamida, flutamida, ciproterona o ketoconazol;
- (xxiv) hormonas y análogos de las mismas, tales como medroxiprogesterona, dietilestilbestrol (también conocido como dietilestilboestrol) u octreotida;
- 25 (xxv) esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), fluoximestrona o gossipol;
- (xxvi) inhibidor esteroideo de la citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), por ejemplo, 30 abiraterona;
- (xxvii) agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadolibarina (GnRA, por sus siglas en inglés), por ejemplo abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolide, triptorelina, buserelina 35 o deslorelina;
- (xxviii) glucocorticoides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, dexametasona;
- (xxix) agentes de diferenciación, tales como retinoides, rexinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes 40 bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo acutane, alitretinoína, bexaroteno o tretinoína;
- (xxx) inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- (xxxi) terapias dirigidas a la cromatina, como los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo 45 panobinostat, resminostat, abexinostat, vorinostat, romidepsin, belinostat, entinostat, quisinostat, pracinostat, tefinostat, mocetinostat, givinostat, CUDC-907, CUDC-101, ACY- 1215, MGCD-290, EVP-0334, RG-2833, 4SC-202, romidepsina, AR-42 (Universidad Estatal de Ohio), CG-200745, ácido valproico, CKD-581, butirato de sodio, ácido de suberoilánilida hidroxiamida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), dacinostat (NVP-LAQ824), 50 R306465/JNJ-16241199, JNJ-26481585, tricoestatina A, clamidocina, A-173, JNJ-MGCD-0103, PXD-101 o apicidina;
- (xxxii) inhibidores de proteasomas, por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, delanzomib (CEP-18770), ixazomib (MLN-9708), oprozomib (ONX-0912) o marizomib;
- 55 (xxxiii) fármacos fotodinámicos, por ejemplo porfímero sódico o temoporfina;
- (xxxiv) agentes anticancerosos derivados de organismos marinos tales como trabectedina;
- 60 (xxxv) fármacos radiomarcados para radioinmunoterapia, por ejemplo, con un isótopo emisor de partículas beta (por ejemplo yodo-131, itrio-90) o un isótopo emisor de partículas alfa (por ejemplo bismuto-213 o actinio-225), por ejemplo, ibritumomab o tositumomab yodo;
- (xxxvi) inhibidores de la telomerasa, por ejemplo telomestatina;
- 65 (xxxvii) inhibidores de las metaloproteinasas de matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o

metastat;

(xxxviii) interferones recombinantes (tales como interferón-γ e interferón α) e interleucinas (por ejemplo interleucina 2), por ejemplo aldesleucina, denileucina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b o peginterferón alfa 2b;

(xxxix) moduladores selectivos de la respuesta inmunitaria, por ejemplo talidomida o lenalidomida; (xl) vacunas terapéuticas tales como sipuleucel-T (Provenge) u OncoVex;

(xli) agentes activadores de las citocinas, que incluyen picibanil, romurtida, sizofirán, Virulizin o timosina;

(xlii) trióxido de arsénico;

(xlili) inhibidores de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR), por ejemplo atrasentán;

(xliv) enzimas tales como L-asparaginasa, pegaspargasa, rasburicasa o pegademasa;

(xlv) inhibidores de la reparación de ADN, tales como inhibidores de PARP, por ejemplo olaparib, velaparib, iniparib, rucaparib (AG-014699 o PF-01367338), talazoparib o AG-014699;

(xlvi) inhibidores de la respuesta al daño de ADN tales como inhibidores de ATM AZD0156 MS3541, inhibidores de ATR AZD6738, M4344, inhibidor de M6620 wee1 AZD1775;

(xlvii) agonistas del receptor de muerte (por ejemplo receptor del ligando inductor de la apoptosis (TRAIL) relacionado con el TNF), tales como mapatumumab (anteriormente HGS-ETR1), conatumumab (anteriormente AMG 655), PRO95780, lexatumumab, dulanermina, CS-1008, apomab o ligandos de TRAIL recombinantes tales como ligando de TRAIL/Apo2 humano recombinante;

(xlviii) agentes profilácticos (adjuntos); es decir, agentes que reducen o mitigan algunos de los efectos secundarios asociados a los agentes quimioterapéuticos, por ejemplo,

- agentes antieméticos,

- agentes que previenen o reducen la duración de la neutropenia asociada a la quimioterapia y previenen las complicaciones que surgen de la reducción de los niveles de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos, por ejemplo, interleucina-11 (por ejemplo oprelvekin), eritropoyetina (EPO) y análogos de los mismos (por ejemplo darbepoetina alfa), análogos de los factores estimulantes de colonias, tales como el factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF) (por ejemplo sargramostim) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y análogos de los mismos (por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim),

- agentes que inhiben la resorción ósea tales como denosumab o bisfosfonatos, por ejemplo zoledronato, ácido zoledrónico, pamidronato e ibandronato,

- agentes que suprimen las respuestas inflamatorias, tales como dexametasona, prednisona y prednisolona,

- agentes usados para reducir los niveles sanguíneos de hormona del crecimiento y IGF-I (y otras hormonas) en pacientes con acromegalia u otros tumores productores de hormonas raras, tales como formas sintéticas de la hormona somatostatina, por ejemplo acetato de octreotida,

- antídoto para fármacos que reducen los niveles de ácido fólico tales como leucovorina o ácido folínico,

- agentes para el dolor, por ejemplo opiáceos tales como morfina, diamorfina y fentanilo,

- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés) tales como inhibidores de la COX-2, por ejemplo celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib,

- agentes para la mucositis, por ejemplo palifermina,

- agentes para el tratamiento de los efectos secundarios, que incluyen anorexia, caquexia, edema o episodios tromboembólicos, tales como acetato de megestrol.

En una realización, el agente anticanceroso se selecciona entre interferones recombinantes (tales como interferón-γ e interferón α) e interleucinas (por ejemplo interleucina 2), por ejemplo aldesleucina, denileucina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, o peginterferón alfa 2b; interferón-α2 (500 μ/ml) en particular

interferón- β ; e inhibidores de la transducción de señales tales como inhibidores de la quinasa (por ejemplo inhibidores del EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial, por sus siglas en inglés), inhibidores del VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, por sus siglas en inglés), inhibidores del PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por sus siglas en inglés), inhibidores de MTKI (inhibidores de quinasa multidiaria, por sus siglas en inglés), inhibidores de Raf, inhibidores de mTOR, por ejemplo mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, dovotinib, axitinib, nilotinib, vandetanib, vatalinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, everolimus (RAD 001), vemurafenib (PLX4032/RG7204), dabrafenib, encorafenib o un inhibidor de la quinasa I κ B como SAR-113945, bardoxolona, BMS-066, BMS-345541, IMD-0354, IMD-2560 o IMD-1041, o inhibidores de MEK como Selumetinib (AZD6244) y Trametinib (GSK121120212), en inhibidores particulares de Raf (por ejemplo vemurafenib) o inhibidores de MEK (por ejemplo trametinib).

Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones de la invención se puede administrar en programas de dosificación individuales variables y por diferentes vías. Como tal, la posología de cada uno de los dos o más agentes pueden diferir: cada uno se puede administrar simultáneamente o en momentos diferentes. Un experto en la materia sabrá, gracias a sus conocimientos generales habituales, los regímenes de administración y las terapias combinadas que debe utilizar. Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede usar en combinación con uno o más agentes diferentes que se administran según sus regímenes de combinación existentes. Los ejemplos de regímenes de combinación convencionales se proporcionan más abajo.

El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una posología de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg/m^2 , en particular para paclitaxel en una posología de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El compuesto de camptotecina se administra ventajosamente en una posología de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo de 1 a 300 mg/m^2 , en particular para irinotecán en una posología de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecán de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m^2 , en particular para etopósido en una posología de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El alcaloide de la vinca antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, en particular para vinblastina en una posología de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una posología de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 , y para vinorelbina en una posología de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El derivado de nucleósidos antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2 , en particular para 5-FU en una posología de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una posología de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina en una posología de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosurea se administran ventajosamente en una posología de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo de 120 a 200 mg/m^2 , en particular para ciclofosfamida en una posología de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucilo en una posología de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg , para carmustina en una posología de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 y para lomustina en una posología de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una posología de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m^2 , en particular para doxorubicina en una posología de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una posología de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 y para idarubicina en una posología de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El agente antiestrógenos se administra ventajosamente en una posología de aproximadamente 1 a 100 mg al día en función del agente particular y la afección que se esté tratando. El tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de 5 a 50 mg, preferiblemente 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante el tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante el tiempo suficiente para conseguir y mantener un efecto terapéutico. El

anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una posología de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran ventajosamente en una posología de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, o como es sabido en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra ventajosamente en una posología de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de la superficie corporal, en particular de 2 a 4 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

Cuando el compuesto de la fórmula (I) se administra en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos diferentes (en particular uno o dos, más particularmente uno), los compuestos se pueden administrar simultánea o secuencialmente. En este último caso, los dos o más compuestos se administrarán en un período y en una cantidad y forma que sean suficientes para garantizar que se consiga un efecto ventajoso o sinérgico. Cuando se administran secuencialmente, se pueden administrar a intervalos poco espaciados (por ejemplo, a lo largo de un período de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4 o más horas de separación, o incluso con períodos de separación más largos cuando así se requiera), siendo el régimen de dosificación exacto acorde a las propiedades del uno o más agentes terapéuticos. Estas dosificaciones se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más por ciclo de tratamiento, que se pueden repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

En una realización se proporciona un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para uso en terapia, en donde dicho compuesto se usa en combinación con uno, dos, tres o cuatro otros agentes terapéuticos. En otra realización se proporciona un medicamento para tratar el cáncer que comprende un compuesto de la fórmula (I), en donde dicho medicamento se usa en combinación con uno, dos, tres o cuatro otros agentes terapéuticos. La invención proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para mejorar o potenciar la tasa de respuesta en un paciente que sufre de cáncer cuando el paciente está siendo tratado con uno, dos, tres o cuatro otros agentes terapéuticos.

Se apreciará que el método particular y el orden de administración y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y el compuesto de la presente invención que se administra, de su vía de administración, del tumor particular que esté siendo tratado y del huésped particular que esté siendo tratado. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente el método y el orden de administración, y las cantidades y el régimen de dosificación óptimos usando métodos convencionales y en vista de la información expuesta en la presente memoria.

La relación en peso del compuesto según la presente invención y el otro o u otros agentes anticancerosos, cuando se administran como una combinación, pueden ser determinados por el experto en la materia. Dicha relación y la posología y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto según la invención y el otro u otros agentes anticancerosos particulares usados, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la dieta, el tiempo de administración y el estado físico general del paciente en particular, el modo de administración, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como saben bien los expertos en la materia. Asimismo, es evidente que la cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar en función de la respuesta del individuo tratado y/o en función de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de la fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede variar de 1/10 a 10/1, más particularmente de 1/5 a 5/1, aún más particularmente de 1/3 a 3/1.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica, cirugía y dietas controladas.

Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en la sensibilización de las células tumorales frente a la radioterapia y quimioterapia. Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como "radiosensibilizadores" y/o "quimiosensibilizadores", o se pueden administrar en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador". En una realización, el compuesto de la invención está previsto para ser utilizado como quimiosensibilizador.

El término "radiosensibilizador" se define como una molécula administrada a pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células frente a la radiación ionizante y/o favorecer el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con radiación ionizante.

El término "quimiosensibilizador" se define como una molécula administrada a los pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células frente a la quimioterapia y/o favorecer el tratamiento de enfermedades tratables con agentes quimioterapéuticos.

En una realización, el compuesto de la invención se administra con un "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador". En una realización, el compuesto de la invención se administra con un "sensibilizador inmunológico".

- 5 La expresión "sensibilizador inmunológico" se define como una molécula administrada a pacientes en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células frente a un inhibidor de Polθ.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores junto con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por los rayos X incluyen, pero no se limitan a, los
10 siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

15 La terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés) de los cánceres emplea la luz visible como radioactivador del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: derivados de la hematoporfirina, Photofrin, derivados de la benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

20 Los radiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro u otros compuestos, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos de la invención, compuestos que favorecen la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor
25 con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizadores se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro u otros compuestos, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos de la invención, compuestos que favorecen
30 la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor, u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas del calcio, por ejemplo verapamilo, resultan útiles en combinación con agentes antineoplásicos para generar quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y potenciar la
35 eficacia de dichos compuestos en trastornos malignos sensibles a los fármacos.

Los ejemplos de sensibilizadores inmunológicos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: agentes inmunomoduladores, por ejemplo anticuerpos monoclonales tales como anticuerpos de puntos de control
40 inmunológicos [por ejemplo anticuerpos bloqueadores de CTLA-4 y/o anticuerpos contra PD-1 y PD-L1 y/o PD-L2, por ejemplo ipilimumab (CTLA4), MK-3475 (pembrolizumab, anteriormente lambrolizumab, anti-PD-1), nivolumab (anti-PD-1), BMS-936559 (anti-PD-L1), MPDL320A, AMP-514 o MEDI4736 (anti-PD-L1), o tremelimumab (anteriormente ticilimumab, CP-675,206, anti-CTLA-4)]; o inhibidores de la transducción de señales; o citoquinas (tales como interferones recombinantes); o virus oncolíticos; o adyuvantes inmunológicos (por ejemplo, BCG).

45 Los sensibilizadores inmunológicos se pueden administrar junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro u otros compuestos, que incluyen, pero no se limitan a: compuestos de la invención, compuestos que favorecen la incorporación de los sensibilizadores inmunológicos a las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes terapéuticos que actúan
50 sobre el tumor, u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad.

Para uso en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de la fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos diferentes se pueden formular, por ejemplo, juntos en una forma
55 farmacéutica que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos, es decir, en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los agentes. En una realización alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular por separado y presentar juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

En una realización se proporciona una combinación de un compuesto de la fórmula (I) con uno o más (por
60 ejemplo, 1 o 2) agentes terapéuticos diferentes (por ejemplo, agentes anticancerosos como se describieron anteriormente). En otra realización, se proporciona una combinación de un inhibidor de Polθ tal como se describe en la presente memoria y un inhibidor de la vía PI3K/AKT seleccionado entre: apitolisib, buparlisib, Copanlisib, pictilisib, ZSTK-474, CUDC-907, GSK-2636771, LY-3023414, ipatasertib, afuresertib, MK-2206, MK-8156, Idelalisib, BEZ235 (dactolisib), BYL719, GDC-0980, GDC-0941, GDC-0032 y GDC-0068.

65 En otra realización se proporciona un compuesto de la fórmula (I) en combinación con uno o más (por ejemplo,

1 o 2) agentes terapéuticos diferentes (por ejemplo, agentes anticancerosos) para uso en terapia, tal como en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

5 En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos.

En otra realización, la invención se refiere al uso de una combinación según la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

10 En otra realización, la invención se refiere a un producto que contiene un compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes anticancerosos, como una preparación combinada para uso simultáneo, individual o secuencial en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

Ejemplos

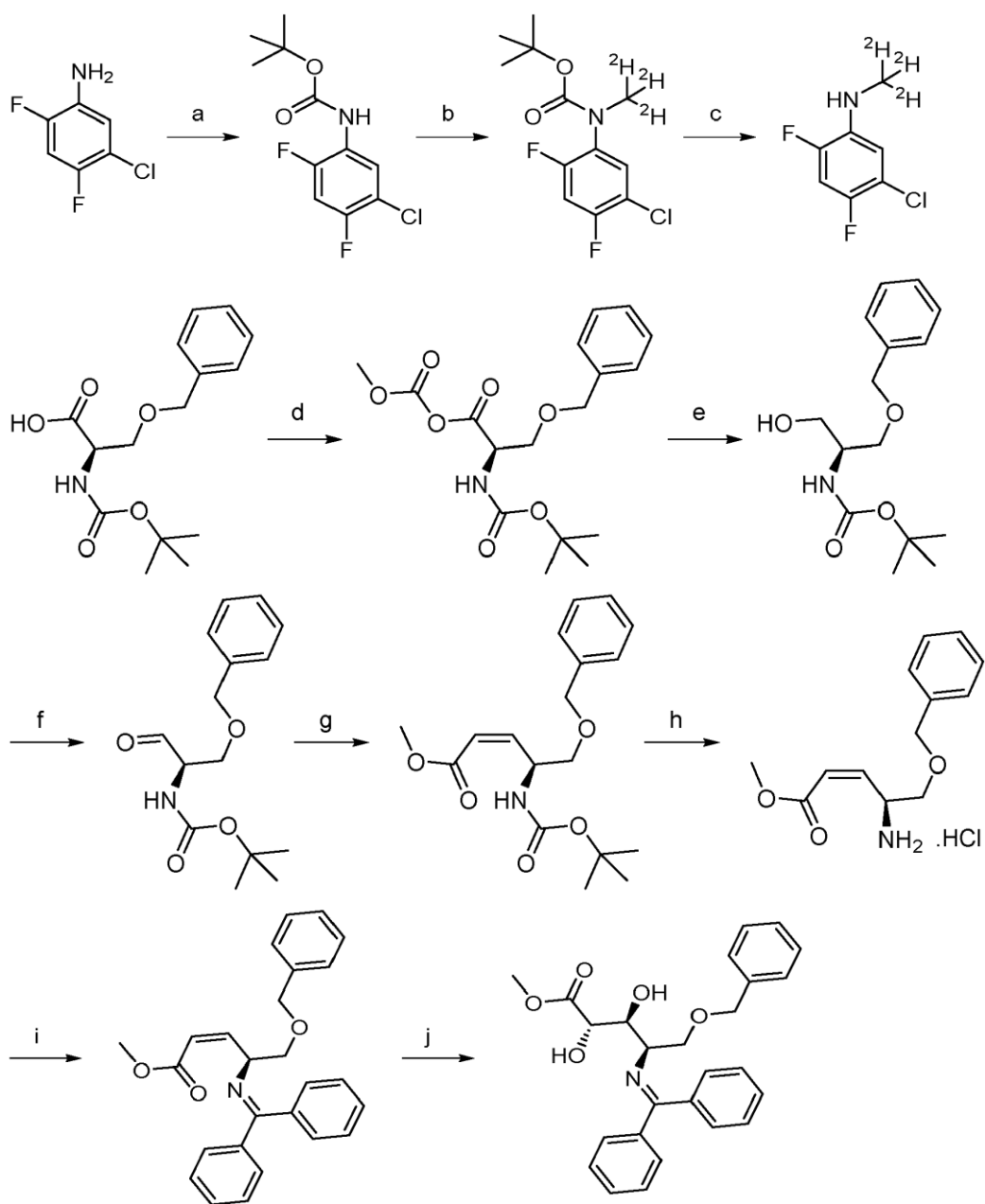
15 La invención se ilustrará ahora, pero sin limitación, mediante referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos.

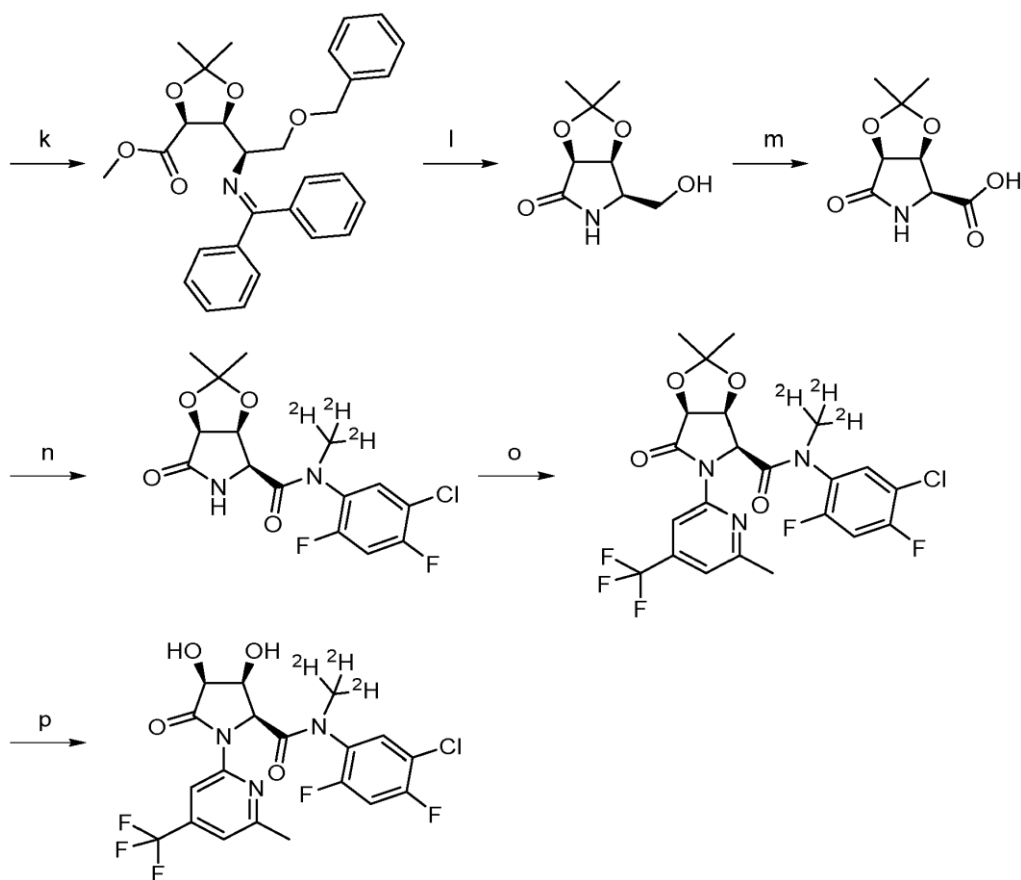
Abreviaturas

20 DCM Diclorometano
DMSO Dimetilsulfóxido
25 EtOAc Acetato de etilo
h hora(s)
HPLC Cromatografía líquida de alto rendimiento
30 KHMDs Bis(trimetilsilil)amida de potasio
LCMS Cromatografía líquida-espectrometría de masas
35 MeCN Acetonitrilo
MeOH Metanol
min minutos
40 RMN Resonancia magnética nuclear
Pd₂(dba)₃ Tris(dibencilidenocetona)dipaladio(0)
45 PE Éter de petróleo
rt Temperatura ambiente
T3P Solución de anhídrido 1-propanofosfórico
50 THF Tetrahidrofurano
Xantphos 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

55 Ejemplo 1

(2S,3S,4S)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-3,4-dihidroxi-N-(metil-d₃)-1-(6-metil-4-(trifluorometil)piridina-2-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (E1)





Etapa a. A una solución de 5-cloro-2,4-difluoroanilina (2.00 g, 12.2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (5.34 g, 24.5 mmol) y NaHCO₃ (4.11 g, 48.9 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml x 2), se secaron en Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 3-5 % en PE) para obtener (5-cloro-2,4-difluorofenil)carbamato de terc-butilo (1.00 g, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.21 (s, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.6, 10.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

Etapa b. A una solución de (5-cloro-2,4-difluorofenil)carbamato de terc-butilo (900 mg, 3.41 mmol) en dimetilformamida (9 ml) se le añadió en porciones NaH (205 mg, 5.12 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) bajo N₂ a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Se añadió gota a gota yoduro de metil-d₃ (594 mg, 4.10 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron y se evaporaron para obtener (5-cloro-2,4-difluorofenil)(metil-d₃)carbamato de terc-butilo (990 mg, crudo) como un aceite incoloro.

m/z ES+ [M-55]⁺ 225.0

Etapa c. Una solución de (5-cloro-2,4-difluorofenil)(metil-d₃)carbamato de terc-butilo (990 mg, crudo) y ácido trifluoroacético (3.08 g, 27.0 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 2), se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 3-5 % en PE) para producir 5-cloro-2,4-difluoro-N-(metil-d₃)anilina (490 mg, 77 % de rendimiento en dos etapas) como un aceite incoloro.

m/z ES+ [M+H]⁺ 181.1

Etapa d. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l bajo atmósfera inerte de nitrógeno se añadieron ácido (2R)-3-(benciloxi)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoico (Número CAS 47173-80-8; 800 g, 2.68 mol), N-metilmorfolina (298 g, 2.95 mol) y THF (8 l). La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota cloroformiato

de metilo (266 g, 2.82 mol). La mezcla resultante se agitó durante 0.5 a -10 °C en un baño de agua/hielo. Los sólidos se recogieron por filtración para obtener (2R)-3-(benciloxi)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-[(metoxicarbonil)oxi]propan-1-ona, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 Etapa e. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l bajo atmósfera inerte de nitrógeno se añadió agua (8 l), que se enfrió a 0 °C antes de añadir NaBH₄ (254 g, 6.70 mol). Una solución de (2R)-3-(benciloxi)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-[(metoxicarbonil)oxi]propan-1-ona (957 g, 2.68 mol) en THF (8 l) se añadió gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se retiraron mediante filtración. El filtrado se extrajo con DCM (3 x 3 l) y la fase orgánica se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30 % en PE) para obtener N-[(2S)-1-(benciloxi)-3-hidroxiopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (670 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco.

m/z ES+ [M+H]⁺ 282.2

- 15 Etapa f. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 50 l bajo atmósfera inerte de nitrógeno se añadió una solución de (COCl)₂ (545 g, 4.29 mol) en DCM (15 l). A continuación se añadió DMSO (670 g, 8.59 mol) gota a gota con agitación a -78 °C. Después de 0.5 h, la mezcla se trató con una solución de N-[(2S)-1-(benciloxi)-3-hidroxiopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (610 g, 2.17 mol) en DCM (3 l) gota a gota con agitación a -78 °C y se agitó durante otras 0.5 h. A la mezcla se le añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (1664 g, 12.88 mol) con agitación a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a -78 °C seguido de 2 h más a -40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a -70 °C y se extinguió mediante la adición de KHSO₄ acuoso al 5% (18 l). La solución resultante se extrajo con DCM (5 l). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20
- 25 Téngase en cuenta que el producto no era estable en LCMS, el producto crudo se detectó mediante cromatografía en capa fina y se confirmó con ¹H RMN.

- Etapa g. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se añadió una solución de 2-[bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fosforil]acetato de metilo (682 g, 2.14 mol) en THF (6 l), a lo que se añadió 18-corona-6 (567 g, 2.14 mol). A continuación se añadió KHMDS (Hv) en THF, 2.14 l, 2.14 mol) gota a gota con agitación a -78 °C. A esto se le añadió una solución de N-[(2R)-1-(benciloxi)-3-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (605 g, 2.14 mol) en THF (1.8 l) a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de HCl 1 M (12 l). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 5 l), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30% en PE) para obtener (2Z,4S)-5-(benciloxi)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]pent-2-enoato de metilo (655 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. m/z ES+ [M+H]⁺ 336.1; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.36 - 7.26 (m, 5H), 6.18 - 6.12 (m, 1H), 5.90 - 5.86 (m, 1H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).
- 30
- 35

- 40 Etapa h. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l bajo atmósfera inerte de nitrógeno se añadieron (2Z,4S)-5-(benciloxi)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]pent-2-enoato de metilo (655 g, 1.93 mol) y MeOH (3275 ml), seguidos de cloruro de acetilo (455 g, 5.80 mol) gota a gota con agitación a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en THF y se concentró de nuevo. El crudo se trató con n-hexano y los sólidos se recogieron por filtración para obtener clorhidrato de (2Z,4S)-4-amino-5-(benciloxi)pent-2-enoato de metilo (480 g, 90 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. m/z ES+ [M+H]⁺ 236.1; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58 (bs, 3H), 7.38 - 7.29 (m, 5H), 6.38 - 6.32 (m, 1H), 6.16 - 6.12 (m, 1H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.44 (bs, 2H).
- 45

- 50 Etapa i. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l bajo atmósfera inerte de nitrógeno se añadieron DCM (2.40 l), clorhidrato de (2Z,4S)-4-amino-5-(benciloxi)pent-2-enoato de metilo (480 g, 1.75 mol), seguidos de difenilmetanimina (317 g, 1.75 mol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12h. La mezcla de reacción se concentró para obtener (2Z,4S)-5-(benciloxi)-4-[(difenilmetiliden)amino]pent-2-enoato de metilo (780 g, crudo) como un aceite marrón claro.

- 55 m/z ES+ [M+H]⁺ 400.2

- Etapa j. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 20 l bajo atmósfera inerte de nitrógeno se añadieron (2Z,4S)-5-(benciloxi)-4-[(difenilmetiliden)amino]pent-2-enoato de metilo (95.0 g, 1.85 mol), THF (7.80 l), agua (7.80 l), N-metilmorfolina-N-óxido (543 g, 4.64 mol), seguidos de OsO₄ (23.6 g, 92.7 mmol) en 4 porciones. La mezcla resultante se agitó durante 48 h a 35 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 5 l). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 3 l). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto sólido se agitó en hexano y los sólidos se recogieron por filtración para obtener una mezcla cruda de (2S,3S,4R)-5-(benciloxi)-4-[(difenilmetiliden)amino]-2,3-dihidroxipentanoato de metilo y (2R,3R,4R)-5-(benciloxi)-4-[(difenilmetileno)amino]-2,3-dihidroxipentanoato de metilo (650 g) como un sólido marrón claro.
- 60
- 65

m/z ES+ [M+H]⁺ 434.1

- 5 Etapa k. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l bajo atmósfera inerte de nitrógeno se añadieron una mezcla de (2S,3S,4R)-5-(benciloxi)-4-[(difenilmetiliden)amino]-2,3-dihidroxipentanoato de metilo y (2R,3R,4R)-5-(benciloxi)-4-[(difenilmetileno)amino]-2,3-dihidroxipentanoato de metilo (650 g, 1.42 mol), tolueno (6.5 l), p-toluenosulfonato de piridinio (89.5 g, 356 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (742 g, 7.12 mol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 3 % en PE) para obtener (4S,5S)-5-[(1R)-2-(benciloxi)-1-[(difenilmetiliden)amino]etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo 445 g (65 % de rendimiento, en 3 etapas) como un aceite amarillo claro.

m/z ES+ [M+H]⁺ 474.2; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.75 - 7.16 (m, 15H), 4.65 - 4.63 (m, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.59 - 3.57 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

- 15 Etapa l. En un reactor de tanque a presión de hidrógeno de 10 l se añadieron metil (4S,5S)-5-[(1R)-2-(benciloxi)-1-[(difenilmetiliden)amino]etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo (445 g, 930 mmol), MeOH (4.45 l), Pd(OH)₂/C al 20 % (65 g, 93 mmol) y Pd al 10 %/C (99 g, 93 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno (20 atm) durante 4 días a 40 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto crudo se agitó en hexano y luego se recogió por filtración para obtener (3aS,6R,6aS)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-ona (153 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. m/z ES+ [M+H]⁺ 188.0; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.89 (bs, 1H), 4.77 - 4.75 (m, 1H), 4.68 - 4.65 (m, 1H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 1.30 (s, 6H).

- 25 Etapa m. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 10 l bajo atmósfera inerte de nitrógeno se añadieron (3aS,6R,6aS)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-ona (153 g, 809 mmol), MeCN (1.38 l), tetracloruro de carbono (1.38 l), agua (2.00 l), peryodato de sodio (519 g, 2.43 mol) y RuCl₃ (16.8 g, 80.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 20-35 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El crudo se disolvió en MeOH, se filtró y se concentró para obtener ácido (3aS,4S,6aS)-2,2-dimetil-6-oxo-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxílico (170 g, 72 %) como un sólido marrón claro. m/z ES+ [M+H]⁺ 202.2; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 5.4 Hz, 6H); [α]_D = 13.2 grados (C=0.22 g/100 ml in MeOH, T=21.2)

- 35 Etapa n. Una solución de 5-cloro-2,4-difluoro-N-(metil-d₃)anilina (2.15 g, 11.9 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 ml) se trató con piridina (1.57 g, 19.8 mmol) y se agitó durante 15 min antes de la adición de ácido (3aS,4S,6aS)-2,2-dimetil-6-oxo-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxílico (2.3 g, 11.4 milimoles). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con T3P (19 g, 30 mmol, 50 % en peso en EtOAc) con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 0.5 h y luego a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se extinguió mediante la adición de hielo-agua (80 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml) y se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: C18; fase móvil: A = agua (5 % NH₄HCO₃), B = MeCN; B %: 15-45 %, 40 min) para obtener (3aS,4S,6aS)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-N-(metil-d₃)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxamida.

- 45 La reacción se repitió con ácido(3aS,4S,6aS)-2,2-dimetil-6-oxo-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxílico (3.0 g, 14.9 mmol) y los productos de las dos reacciones se combinaron para obtener (3aS,4S,6aS)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-N-(metil-d₃)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxamida (6.2 g, 65% de rendimiento). m/z ES+ [M+H]⁺ 364.0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.28 - 7.50 (m, 3H), 5.26 - 3.80 (m, 3H), 1.40 - 1.09 (m, 6H).

- 55 Etapa o. Una solución de (3aS,4S,6aS)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-N-(metil-d₃)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxamida (2.0 g, 5.5 mmol) en 1,4-dioxano se trató con 2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)piridina (Número CAS 22123 -14-4; 1.5 g, 7.7 mmol), XantPhos (0.95 g, 1.6 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.5 g, 0.55 mmol) y K₂CO₃ (1.52 mg, 11 mmol) y se agitó a 90-95 °C durante 24 h. Los sólidos se retiraron mediante filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 % en PE) para obtener (3aS,4S,6aS)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-N-(metil-d₃)-5-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxamida.

- 60 Se repitió la reacción con (3aS,4S,6aS)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-N-(metil-d₃)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxamida (5.0 g, 13.7 mmol) y los productos de las dos reacciones se combinaron para obtener (3aS,4S,6aS)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-N-(metil-d₃)-5-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-oxotetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxamida (6.5 g, 64 % de rendimiento).

- 65 m/z ES+ [M+H]⁺ 523.0; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.03 - 7.79 (m, 1H), 7.56 - 7.41

(m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 5.96 - 5.10 (m, 1H), 5.03 - 4.53 (m, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 6H).

Etapa p. Una solución de (3aS,4S,6aS)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-N-(metil-d₃)-5-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-oxotetrahidro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxamida (5.8 g, 11.1 mmol) en DCM (58 ml) se enfrió a -20°C y luego se trató gota a gota con BCl₃ (22.2 ml, 22.2 mmol, 1 M en DCM) a -20°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se extinguió mediante la adición de NaHCO₃ saturado en hielo-agua (58 ml), se extrajo con DCM (3 x 29 ml) y se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna: C18; fase móvil: A = agua, B = MeCN; B %: 20-50%, 30 min) para obtener el compuesto indicado en el título.

Se repitió la reacción con (3aS,4S,6aS)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-N-(metil-d₃)-5-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-oxotetrahidro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-4-carboxamida (0.5 g, 0.96 mmol) y los productos de la dos reacciones se combinaron para obtener el compuesto indicado en el título (4.0 g, 69% de rendimiento).

m/z ES+ [M+H]⁺ 483.1; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 - 8.37 (m, 1H), 8.06 - 8.01 y 7.91 - 7.86 (m x2, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 5.82, 5.19 y 5.03 (d x3, J = 5.4 Hz, 1H), 4.45 y 4.28 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 3H). Los espectros de RMN para el Ejemplo 1 se presentan en la Figura 1.

Datos biológicos

Ensayo de potencia enzimática de longitud completa PolΘ

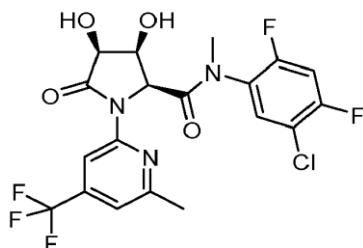
Se usó el ensayo PicoGreen para medir la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de PolΘ in vitro. La proteína PolΘ marcada con FLAG N-His, C-term (aminoácidos 2-2590) expresada en baculovirus se purificó y almacenó a -80 °C en partes alícuotas. Las mediciones del ensayo se realizaron con tampón 1X que comprendía Tris HCl 25 mM pH 7.5, NaCl 12.5 mM, MgCl₂ 0.5 mM, glicerol al 5 %, Triton X-100 al 0.01 %, BGG al 0.01 % y DTT 1 mM. Los compuestos de prueba se prepararon por dilución en DMSO al 100 % para obtener el intervalo de dosis correcto para la respuesta de concentración de 12 puntos y el volumen apropiado (60 nl) dispensado en placas de microensayo de 384 pocillos (Perkin Elmer negro volumen bajo ProxiPlates código de producto 6008269) usando un dispensador acústico Labcyte Echo 550. La concentración de DMSO se mantuvo al 1 % mediante carga posterior con solución de DMSO. 3 µL de PolΘ recombinante purificado y cebador (5' - GCG GCT GTC ATA AG - 3' (SEQ ID NO: 1)): molde (5' - GCT ACA TTG ACA ATG GCA TCA AAT CTC AGA TTG CGT CTT ATG ACA GCC GCG - 3' (SEQ ID NO: 2)) dúplex (1:1.1) se diluyeron en tampón de ensayo a una concentración de trabajo 2X (4 nM PolΘ y 100 nM PTD). Esto se dispensó en cada pocillo de la placa de compuesto utilizando una pipeta manual de 16 canales VIAFLO (Integra) y se preincubó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregaron 3 µl de solución de trabajo 2X de dNTP (40 µM) (dATP, dCTP, dGTP, dTTP; Sigma D6500, D4635, D4010, T0251) diluidos en tampón de ensayo y la reacción se incubó durante 60 min a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de EDTA 10 mM, Tris 25 mM pH 7.5 y una dilución 1:200 de colorante PicoGreen (Invitrogen P7581). Después de 90 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, se leyó la fluorescencia en un lector de placas BMG Pherastar FS usando un módulo de 485/520 nm y los datos sin procesar se analizaron usando IDBS Activity Base para generar valores IC₅₀.

El compuesto del Ejemplo 1 se probó en el ensayo de potencia enzimática arriba mencionado y los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Número de ejemplo	PolΘ IC ₅₀ (nM)	PolΘ pIC ₅₀	n	PolΘ pIC ₅₀ (SD)
1	12.2	7.92	15	0.157

REIVINDICACIONES

1. Un derivado deuterado de un compuesto de la fórmula (I):

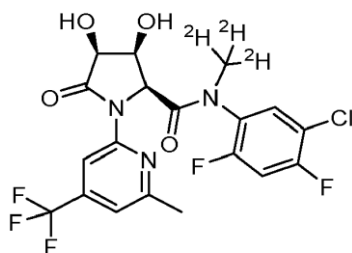


5 (I)

o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el derivado deuterado comprende la deuteración de uno o más (como los 3) átomos de hidrógeno del grupo N-metilo.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde el derivado deuterado es un compuesto de la fórmula (II):



15 (II)

o una forma tautomérica o estereoquímicamente isomérica, o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 4. El compuesto según la reivindicación 3, que es la base libre de un compuesto de la fórmula (II) y es (2S,3S,4S)-N-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-3,4-dihidroxi-N-(metil-d₃)-1-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (E1).

25 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

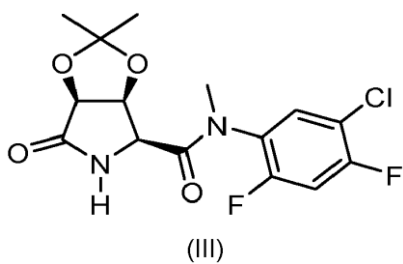
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

30 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en terapia.

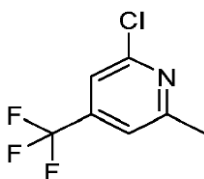
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer.

35 9. Un proceso para preparar el derivado deuterado de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende:

(a) someter a reacción un derivado deuterado de un compuesto de la fórmula (III):



con un compuesto de la fórmula (IV):

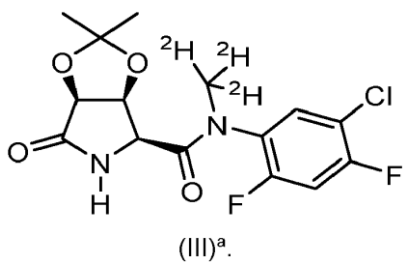


5 (IV);

(b) desproteger un derivado protegido de un compuesto de la fórmula (I); e

10 (c) interconvertir un compuesto de la fórmula (I) o derivado protegido del mismo a un compuesto adicional de la fórmula (I) o derivado protegido del mismo.

10. El proceso como se define en la reivindicación 9, en donde el compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (III)^a:



15

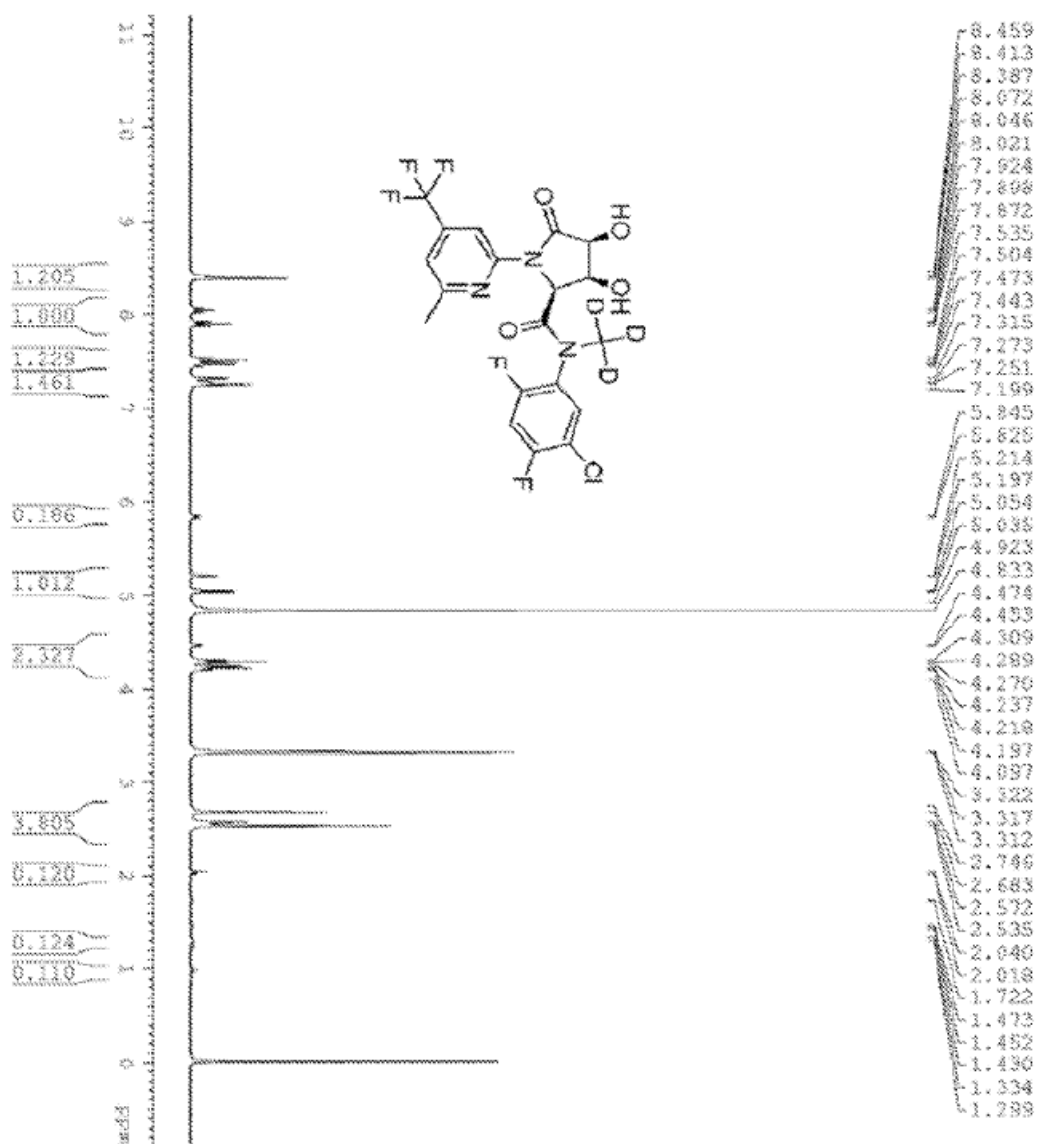


FIGURA 1