



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-065784- -00000-0000

Fecha: 2012-04-20 16:37:47
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 157

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR DE PI3K Y UN INHIBIDOR DE MEK”.**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/445**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

20 APR 2012

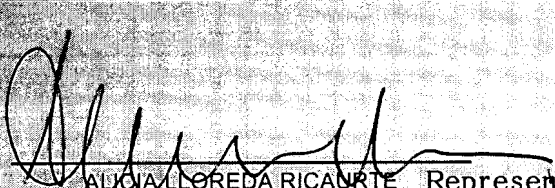
22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-065784- -00000-0000 Fecha: 2012-04-20 16:37:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 157	adicación
---	---	-----------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2010/065149	Fecha 11/10/10
Publicación Internacional No.		WO 2011/054620 A1	Fecha 12/05/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION: "COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR DE PI3K Y UN INHIBIDOR DE MEK"		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
A61K 31/445			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL			
4.	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.		TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	
1. BELVIN		Marcia	NACIONALIDAD Estados Unidos de América
2. CHAN		Iris, T.	Estados Unidos de América
3. FRIEDMAN		Lori	Estados Unidos de América
4. HOEFLICH		Klaus, P.	Canadá
5. PRESCOTT		John	Estados Unidos de América
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: jllcco@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	Estado de California	South San Francisco	1 DNA Way, MS49, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América
2. Estados Unidos de América	Estado de California	South San Francisco	
3. Estados Unidos de América	Estado de California	South San Francisco	
4. Estados Unidos de América	Estado de California	South San Francisco	
5. Estados Unidos de América	Estado de California	South San Francisco	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLORED RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/250,852	09/10/12
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0029738	Fecha 26-03-12	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderada				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 114		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 7		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 7		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☐ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. WALLIN		Jeffrey	Estados Unidos de América	
7.				
8.				
9.				
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América.		South San Francisco	Estado de California	Estados Unidos de América
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL
BAJO ARTÍCULO 34 PCT

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Artículo 34 PCT.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR DE PI3K Y UN INHIBIDOR DE MEK

La invención se refiere a métodos para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con una combinación de un inhibidor de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI-3-quinasa o PI3K) y un inhibidor de proteína-quinasa-quinasa activada con mitógeno (MEK) aquí descritos.

La cascada de señalización de la proteína-quinasa-quinasa activada con mitógeno (MAPK) transduce múltiples señales proliferativas y diferenciadoras dentro de las células tumorales. Se han identificado cuatro mecanismos de las MAPK: la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), la quinasa c-Jun con grupo NH₂ terminal (JNK), la quinasa p38 y la ERK5 (Johnson y Lapadat, Science 298(5600), 1911-2, 2002). Las diferentes señales extracelulares pueden estimular uno o más de estos mecanismos.

El mecanismo RAS/RAF/MAPK/ERK desempeña un rol importante en la mediación del crecimiento y de la diferenciación celular como respuesta a numerosas señales extracelulares. La que a su vez activa el mecanismo MEK/ERK y dirige la proliferación celular (Downward, Nat. Rev. Cancer 3(1), 11-22, 2003). Para regular la proliferación celular, las ERKs activadas traslocan hacia el núcleo y regulan la expresión celular por activación de de varios factores de transcripción clave. La regulación anormal del mecanismo RAS/RAF/MEK/ERK contribuye a la proliferación descontrolada, la invasión, la metástasis, la angiogénesis y la apoptosis reducida.

Cabría esperar que los inhibidores de la MEK fueran más eficaces en los tumores que dependen en gran manera de las señales proliferativas del mecanismo de señalización RAS/RAF/MEK/ERK. La mutación y/o sobreexpresión del EGFR así como las mutaciones en los oncogenes de KRAS, NRAS y BRAF activan este mecanismo en muchos tipos de cáncer. La RAS se muta en aproxima-

damente el 30% de todos los tumores sólidos (Wellcome Trust Sanger Institute, base de datos COSMIC). Se ha observado que las mutaciones oncogénicas de la KRAS mutaciones tienen una incidencia elevada en el adenocarcinoma de páncreas (90%), el adenocarcinoma colorrectal (30%–50%) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (30%) (Johnson y col., Nature 410, 1111–1116, 2001). La activación de las mutaciones somáticas en el oncogén de la B-RAF (p.ej., B-RAF^{V600E}) se ha identificado en un gran número de enfermedades malignas, con una incidencia máxima en el melanoma maligno (60%–80%), el cáncer papilar de tiroides (35%–70%), el cáncer colorrectal (aprox. 10%) y cáncer de endometrio (10%–20%). Las células cancerosas transformadas por la B-RAF^{V600E} excepcionalmente son sensibles a la inhibición de la MEK. Por tanto, los inhibidores de la MEK pueden tener una utilidad clínica especial en el melanoma y otros tumores que albergan la mutación B-RAF^{V600E} (Solit, Nature 441, 424–30, 2006).

El mecanismo de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) es un efecto importante en sentido descendente (downstream) de las tirosina-quinazas de receptor que estimulan la proliferación celular, promueven la supervivencia e inhiben la apoptosis, como son el factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor del factor 1 de crecimiento de tipo insulina. La regulación anormal de este mecanismo central de señalización se ha identificado en un gran número de tipos de cáncer, que surgen por una gran variedad de mecanismos. El mecanismo se activa constitutivamente por la pérdida del homólogo de la fosfatasa supresora del tumor y de la tensina (PTEN), una fosfatasa que contrarresta la actividad de la quinasa PI3K en muchos tipos de tumores (Li y col., Science 275, 1943–7, 1997; Steck y col., Nat. Genet. 15,356–62, 1997). La AKT, una diana en sentido descendente (downstream) de la PI3K, se sobreexpresa en algunos tipos de tumores (Staal, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84(14), 5034–7, 1987; Cheng y col., Proc. Nat.

Acad. Sci. USA 89(19), 9267–71, 1992; Bellacosa y col., Int. J. Cancer 64(4), 280–5, 1995) y se ha constatado que es transformante (Aoki y col., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 95(25), 14950–5, 1998). Se ha observado la activación de las mutaciones de la PI3K- α , que pertenece a la clase IA del grupo PI3K, en un gran
 5 número de diferentes tipos de tumores (Bachman y col., Cancer Biol. Ther. 3, 772–5, 2004; Samuels y col., Science 304, 554, 2004).

Se ha constatado que estas mutaciones activadoras fomentan el crecimiento y la invasión de células cancerosas, efectos que se suprimen con los inhibidores de la PI3K. En su conjunto, estos datos proporcionan una razón fuerte
 10 para desarrollar inhibidores del mecanismo de señalización de la PI3K como estrategia terapéutica para el cáncer humano.

Muchos tipos de cáncer (p.ej., el melanoma, el cáncer colorrectal, de páncreas, de ovarios, NSCLC y de tiroides) tienen una frecuencia elevada o solapada de mutaciones oncogénicas que activan tanto el mecanismo de la RAS como de
 15 la PI3K. Además, en las células tumorales, la inhibición de un mecanismo activado puede traducirse en la activación del otro; por consiguiente, la inhibición de los dos mecanismos RAS y PI3K constituye una nueva estrategia contra el cáncer. Por ello, la inhibición combinada de MEK y PI3K es una estrategia prometedora para tratar el cáncer.

20 La invención se refiere a métodos para tratar un paciente que tenga tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con la 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-morfolina (I), también conocida como GDC-0941, o con la (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-
 25 ona (II) (US 2008/0076768; WO 2006/046031), las dos inhiben la PI3K, en combinación con un inhibidor de la MEK aquí descrito. La invención se refiere además a una terapia de combinación de I o II y un inhibidor de la MEK, dicho

inhibidor es la [3,4-difluor-2-(2-fluor-4-yodo-fenilamino)-fenil]-((S)-3-hidroxi-3-piperidin-2-il-azetidin-1-il)-metanona, también conocida como GDC-0973/ XL-518 (III).

La invención se refiere además a dosificaciones de I o II y III que pueden
5 emplearse en la terapia de combinación y regímenes de dosificación útiles para la práctica de la terapia de combinación con I o II y III.

En la figura 1 se representa el sinergismo "in vitro" observado entre GDC-0941 y GDC-0973. Se representa gráficamente el índice de combinación (CI) de GDC-0941 y GDC-0973 en un panel de líneas celulares de melanoma y
10 NSCLC. Cada punto representa a una línea celular individual. Con arreglo al método de Chou y Talalay (Adv. Enz. Regul. 22, 27-55, 1984), un índice de combinación $< 0,3$ indica un fuerte sinergismo y un índice de combinación $< 0,7$ indica sinergismo.

En la figura 2 se representa la combinación de GDC-0973 y GDC-0941 en
15 el modelo de xenograft (injerto ajeno) mutante de NCI-H2122 (NSCLC, K-Ras^{G12C}). Se inoculan las células NCI-H2122 (10×10^6 en una solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) + Matrigel) a ratones sin pelo (nu/nu) y se deja que los tumores se desarrollen hasta alcanzar un volumen promedio de $\sim 240 \text{ mm}^3$. Entonces se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos, líneas
20 discontinuas pequeñas, $n = 10$), el GDC-0941 (50 mg/kg, una vez al día, oral; casillas semillenas, líneas discontinuas, $n = 5$), el GDC-973 (5 mg/kg, una vez al día, oral; triángulos llenos, líneas discontinuas grandes, $n = 5$), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos, líneas continuas, $n = 5$). La medición de los tumores de los animales con un pie de rey y la operación de pesarlos se
25 realizan cada 3-4 días a lo largo del estudio, se calculan los volúmenes tumorales con la fórmula $(TV = [L \times (W^2)]/2)$ y se representan gráficamente $\pm$ la desviación estándar (SEM). Se calcula la inhibición porcentual de la inhibición tumoral com-

parando la superficie comprendida debajo de la curva (AUC) de cada grupo de tratamiento con la del grupo de control tratado solamente con el vehículo. Se calculan los tests t de Student en base a los datos del día 21 para determinar la significancia del valor p.

- 5 En la figura 3 se representa combinación de GDC-0973 y GDC-0941 en el modelo de xenograft mutante A2058 (melanoma, B-Raf^{V600E}, PTEN^{null}). Se inoculan células A2058 (10×10^6 en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) + Matrigel) a ratones sin pelo (nu/nu) y se deja que los tumores se desarrollen hasta alcanzar un volumen promedio de $\sim 190 \text{ mm}^3$. (A) Entonces se inicia el tratamiento
- 10 dosificando el vehículo (círculos abiertos, líneas discontinuas pequeñas, $n = 7$), GDC-0941 (30 mg/kg, una vez al día, vía oral; casillas semillenas, líneas discontinuas, $n = 7$), GDC-973 (6 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos, líneas discontinuas grandes, $n = 7$), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos, líneas continuas, $n = 7$). (B) Entonces se inicia el tratamiento dosifi-
- 15 cando el vehículo (círculos abiertos, líneas discontinuas pequeñas, $n = 7$), GDC-0941 (100 mg/kg, una vez al día, vía oral; casillas semillenas, líneas discontinuas, $n = 7$), GDC-0973 (10 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos, líneas discontinuas grandes, $n = 7$), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos, líneas continuas, $n = 7$). La medición de los tumores de los animales
- 20 con un pie de rey y la operación de pesarlos se realizan cada 3-4 días a lo largo del estudio, se calculan los volúmenes tumorales con la fórmula ($TV = [L \times (W^2)]/2$) y se representan gráficamente $\pm$ la desviación estándar (SEM). Se calcula la inhibición porcentual de la inhibición tumoral comparando la superficie comprendida debajo de la curva (AUC) de cada grupo de tratamiento con la del
- 25 grupo de control tratado solamente con el vehículo. Se calculan los tests t de Student en base a los datos del día 21 para determinar la significancia del valor p.

En la figura 4 se representa combinación de GDC-0941 y GDC-0973 en (A) el modelo de xenograft de FaDu (carcinoma d hipofarígeno de células escamosas). (A) Entonces se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos)), GDC-0941 (100 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos), GDC-973 (5 mg/kg, una vez al día, vía oral; cuadrados llenos), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos, líneas continuas, n = 7). (B) el modelo de xenograft SKOV-4 (cáncer de ovarios). Se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos), GDC-0941 (100 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos), GDC-0973 (10 mg/kg, una vez al día, vía oral; cuadrados llenos), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos). La medición de los tumores de los animales con un pie de rey y la operación de pesarlos se realizan cada 3-4 días a lo largo del estudio, se calculan los volúmenes tumorales con la fórmula $(TV = [L \times (W^2)]/2)$ y se representan gráficamente +/- la desviación estándar (SEM). Se calcula la inhibición porcentual de la inhibición tumoral comparando la superficie comprendida debajo de la curva (AUC) de cada grupo de tratamiento con la del grupo de control tratado solamente con el vehículo. Se calculan los tests t de Student en base a los datos del día 21 para determinar la significancia del valor p.

En la figura 5 se representa combinación de GDC-0941 y GDC-0973 en (A) el modelo de xenograft de MOLM-16 (leucemia mieloide aguda). Se inoculan células A2058 (10×10^6 en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) + Matrigel) a ratones sin pelo (nu/nu) y se deja que los tumores se desarrollen hasta alcanzar un volumen promedio de $\sim 190 \text{ mm}^3$. (A) Entonces se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos)), GDC-0941 (100 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos), GDC-973 (10 mg/kg, una vez al día, vía oral; cuadrados llenos), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos, líneas continuas, n = 7). (B) el modelo de xenograft de MX-1 (cáncer de mama negativo

triple). Entonces se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos)), GDC-0941 (100 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos), GDC-0973 (5 mg/kg, una vez al día, vía oral; cuadrados llenos) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos). La medición de los tumores de los animales con un pie de rey y la operación de pesarlos se realizan cada 3-4 días a lo largo del estudio, se calculan los volúmenes tumorales con la fórmula $(TV = [L \times (W^2)]/2)$ y se representan gráficamente +/- la desviación estándar (SEM). Se calcula la inhibición porcentual de la inhibición tumoral comparando la superficie comprendida debajo de la curva (AUC) de cada grupo de tratamiento con la del grupo de control tratado solamente con el vehículo. Se calculan los tests t de Student en base a los datos del día 21 para determinar la significancia del valor p.

En las figuras 6a y 6b se representan los esquemas de dosificación de la combinación de GDC-0973 y GDC-0941.

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas formas de ejecución de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas que acompañan. La invención se describirá en combinación con las fórmulas de ejecución enumeradas, pero se da por supuesto que con ellas no se pretende limitar la invención a las mismas. Al contrario, se pretende que la invención abarque todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención. Los expertos podrán reconocer que hay muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos, que podrían emplearse para poner en práctica la presente invención. La presente invención no está limitada en modo alguno a los métodos y materiales descritos. En el caso de que una o más citas de la bibliografía técnica, de las patentes y de materiales similares difieran de o estén en contradicción con esta solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a ellos: los términos, el uso de los términos, las técnicas descritas y similares, esta solicitud prevalecerá.

Las palabras "comprender", "comprenden", "incluir", "incluye" e "incluyen" cuando se emplean en esta descripción y reivindicaciones se pretende que indiquen la presencia de las características, números enteros, componentes o pasos mencionados, pero no excluye la presencia o la adición de una o más características, números enteros, componentes o pasos adicionales o grupos de los mismos.

Los términos "tratar" y "tratamiento" indican tanto el tratamiento terapéutico y profiláctico o las medidas preventivas, cuyo objeto es prevenir o disminuir (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, por ejemplo el crecimiento, el desarrollo o la propagación del cáncer.

Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a: alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, dilación o ralentización del progreso de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico y remisión (total o parcial), detectable o no detectable. "Tratar" y "tratamiento" pueden significar además la prolongación de la supervivencia si se compara con la supervivencia esperada en el caso de no recibir tratamiento. Los que necesitan el tratamiento incluyen a los que ya tienen el estado patológico o trastorno así como los que son propensos a adquirir dicho estado patológico o trastorno o aquellos, en los que se intenta prevenir la aparición del estado patológico o trastorno.

El término "tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos" incluye al melanoma, al cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), al cáncer colorrectal, al cáncer de páncreas, al cáncer de mama y al cáncer de ovarios.

Un "metabolito" es un producto generado por el metabolismo de un compuesto específico o una sal del mismo en el cuerpo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse aplicando métodos rutinarios ya conocidos en la técnica, mientras que sus actividades pueden determinarse realizando ensayos co-

mo los que aquí se describen. Tales productos pueden formarse como resultado p.ej. de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, descomposición enzimática y similares, del compuesto administrado. La invención incluye, pues, a los metabolitos de compuestos de la
5 invención, así como los compuestos resultantes de un proceso que consiste en poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para obtener el producto metabólico del mismo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para indicar las sales orgánicas o inorgánicas, farmacéuticamente aceptables, de un com-
10 puesto de la invención. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero no se limitan a las sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisina-
15 to, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato o "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidrox-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede suponer la inclusión de otra molécula, por ejemplo un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico, que solubilice la carga del compuesto origi-
20 nal. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener además más de un átomo cargado en su estructura. En los casos, en los que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable, puede haber múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargado y/o uno o más contraiones.

25 Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede obtenerse por cualquier método idóneo, disponible en la técnica, p.ej. por tratamiento de una base libre con un ácido inorgánico, p.ej. el

ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metano-
sulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, por ejemplo el áci-
do acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido
malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido
5 piranosídico, por ejemplo el ácido glucurónico o el ácido galacturónico, un alfa-
hidroxí-ácido, por ejemplo el ácido aspártico o el ácido glutámico, un ácido aromá-
tico, por ejemplo el ácido benzoico o el ácido cinámico, un ácido sulfónico, por
ejemplo el ácido p-toluenosulfónico o el ácido etanosulfónico o similares. Los áci-
dos que por lo general se consideran idóneos para la formación de sales farma-
10 céuticamente útiles o aceptables a partir de compuestos farmacéuticos básicos se
describen p.ej. en Stahl y col., Camille (coord.), Handbook of Pharmaceutical
Salts. Properties, Selection and Use, Zurich, 2002, Wiley-VCH; Berge y col.,
Journal of Pharmaceutical Sciences 66(1), 1-19, 1977; Gould, International J. of
Pharmaceutics 33, 201-217, 1986; Anderson y col., The Practice of Medicinal
15 Chemistry, Academic Press, Nueva York, 1996; Remington's Pharmaceutical
Sciences, 18th ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA; y en The Orange
Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C., en su página web).

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente
aceptable deseada puede obtenerse por un método adecuado, p.ej. tratando el
20 ácido libre con una base inorgánica u orgánica, por ejemplo con una amina
(primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de
metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas
incluyen, pero no se limitan a: sales orgánicas derivadas de aminoácidos, por
ejemplo de glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y
25 terciarias y aminas cíclicas, por ejemplo la piperidina, morfolina y piperazina y
sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso,
hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición tiene que ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que forman parte de la formulación y/o con el mamífero, que se pretende tratar con ella.

- 5 Un "solvato" indica una asociación física o un complejo de una o más moléculas de disolvente con un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención pueden existir en forma no solvatada y también en formas solvatadas. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a: agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y
- 10 etanolamina. El término "hidrato" indica un complejo, en el que la molécula de disolvente es una molécula de agua. Esta asociación física implica una variación de los grados de enlace iónico y covalente, incluido el enlace por puente de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato puede ser susceptible de aislamiento, p.ej. cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina del
- 15 sólido cristalino. La preparación de solvatos ya es conocida en general, véase p.ej. Caira y col., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611, 2004. Las preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describen en van Tonder y col., AAPS Pharm. Sci. Tech. 5(1), artículo 12, 2004; y Bingham y col., Chem. Commun. 603-604, 2001. Un proceso típico, no excluyente, consiste en
- 20 disolver el compuesto de la invención en las cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de ambos) en una temperatura más elevada que la ambiental y enfriar la solución a una velocidad tal que forme cristales, que después se aíslan por métodos estándar. Las técnicas analíticas tales como p.ej. la espectroscopía IR indican la presencia de disolvente (o agua) en los cristales
- 25 en forma de solvatos (o hidratos).

A pesar de los progresos recientes en la detección de tumores humanos y en el diseño de fármacos de moléculas pequeñas y grandes, que conducen al

descubrimiento de la terapia focalizada, que ha alterado la historia de las enfermedades, para las que se desarrollaron inicialmente, el grado de progreso global de los agentes focalizado en oncología es todavía bastante exiguo, lo cual en parte podría explicarse por la heterogeneidad de muchos cánceres y también por los mecanismos complejos en los que actúan las dianas, que implican a muchos mecanismos redundantes e interferencia entre muchos mecanismos moleculares.

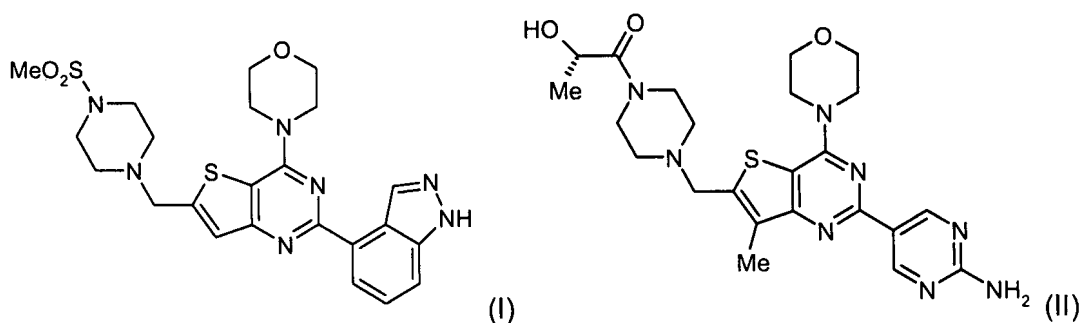
Un método para abordar este problema consiste en tratar los tumores con una combinación de agentes específicos, de modo que se dirija contra el mecanismo MAPK/ERK y al mismo tiempo contra el mecanismo PI3K/AKT/mTOR. Estos son mecanismos que por separado y conjuntamente impulsan la proliferación en muchos tumores y se activan normalmente en tumores debido a un gran número de acontecimientos genómicos. Esta estrategia tiene un doble beneficio: tiene el potencial de aumentar el grado de respuesta tumoral inicial en tumores causados por acontecimientos oncogénicos múltiples y el potencial de disminuir los grados de resistencia adquirida que puedan surgir cuando se aplica un agente solo. Esto se debe a la inhibición de los mecanismos compensadores activadores, que entonces prolongarían la actividad de la combinación más allá de la actividad causada por uno de los agentes en solitario.

La activación del mecanismo PI3K-AKT interviene en varios tipos de cáncer (Ward y col., Chem. Biol. 10, 207-13, 2003; Cantley, en: The Harvey Lectures, serie 100, 2004-2005; Hoboken: John Wiley y Sons Inc., 103-22, 2006). Las mutaciones activadoras y transformadoras de la subunidad p110 α de la PI3K se encuentran habitualmente en los tumores (Bachman y col., Cancer Biol. Ther. 3, 772-5, 2004; Samuels y col., Science 304, 554, 2004; Karakas y col., Br. J. Cancer 94, 455-9, 2006). Además, el mecanismo se activa en numerosos tipos de cáncer por señalización de la tirosina-quinasa de receptor, mutaciones RAS o la pérdida de la fosfatasa PTEN (Cantley, Science 296, 1655-7, 2002).

Tomar como diana uno de estos mecanismos individuales puede atenuar la señalización y ha demostrado ser eficaz en algunos modelos animales (Folkes y col., J. Med. Chem. 51, 5522-32, 2008; Hoeflich y col., Clin. Cancer Res. 15(14), 4649-4664, 2009). Sin embargo, en muchos tumores la proliferación celular y la supervivencia se impulsan con múltiples mecanismos efectores, por ejemplo en el caso de tumores en los que ocurre una activación concurrente de los mecanismos RAS y PI3K, como se observa a menudo en los melanomas, cáncer de pulmón y cáncer colorrectal. En estos casos, tomar como diana los dos mecanismos en un nivel no clínico ha demostrado ser significativamente más eficaz que tomar como diana solo uno de los mecanismos. Por ejemplo, los inhibidores de la MEK y de la PI3K han demostrado tener una eficacia mejorada de combinación en los modelos de ratones mutantes KRAS de cáncer de pulmón o de cáncer de mama, si se compara con la eficacia de los agentes individuales (Engelman y col., Nat. Med. 14, 1351-6, 2008; Hoeflich y col., Clin. Cancer Res. 15(14), 4649-4664, 2009). En estos trabajos se describen los datos no clínicos que demuestran la eficacia "in vitro" e "in vivo" de la combinación un inhibidor de la MEK y de un inhibidor de la PI3K y en US-2009/0098135, cuyos contenidos se incorporan a la presente como referencias. En base a los modelos no clínicos se sugiere que la inhibición tanto del mecanismo de la PI3K como de la MEK se traduce en una eficacia mejorada, en particular en los genotipos mutantes de RAF y RAS. Por lo tanto, una combinación de inhibidores de la MEK (por ejemplo el GDC-0973) y de la PI3K (por ejemplo el GDC-0941) es especialmente beneficiosa en el caso de pacientes mutantes de RAS/RAF con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.

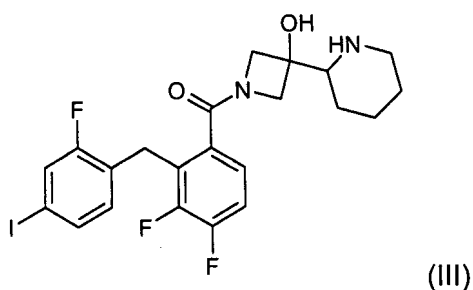
La invención se refiere a métodos para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con la 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (I), también

conocida como GDC-0941, o con la (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (II) (US 2008/0076768; WO 2006/046031), las dos inhiben la PI3K, en combinación con un inhibidor de la MEK descrito en US-2009/0156576, cuyo contenido se
5 incorpora en su totalidad a la presente como referencia.



El GDC-0941 o II puede obtenerse con arreglo a los métodos descritos en US-2008/0076768, US-2008/0207609, US-2008/0207611 y US-2009/0131429 (cuyo contenido se incorpora a la presente en su totalidad como referencia).

10 El inhibidor de la MEK útil en combinación con el GDC-0941, un inhibidor de la PI3K, para tratar pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos, tal como se describe en los métodos presentes, incluido el GDC-0973/XL-518 (III), se recoge en la siguiente tabla 1. Los inhibidores de la MEK de la tabla 1 incluido el GDC-0973/XL-518 pueden obtenerse con arreglo a los
15 métodos descritos en US2009/0156576.



En una forma de ejecución de la invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con

la 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-4-il)morfolina, también conocida como GDC-0941, un inhibidor de la PI3K, en combinación con un inhibidor de la MEK aquí descrito.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un
5 método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 en combinación con un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518.

En una forma de ejecución de la invención se proporciona un método para
10 tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con la (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (II), un inhibidor de la PI3K, en combinación con un inhibidor de MEK aquí descrito.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un
15 método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el compuesto II en combinación con un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518.

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a un método
20 para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 (I) y el GDC-0973/XL-518 (III).

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a un método
para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos
25 que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el compuesto II y el GDC-0973/XL-518 (III).

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un

- método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 (I) en combinación con un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518 (III), en el que dicho paciente se halla en un ciclo de
- 5 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 y como un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante 21 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante los 7 días siguientes consecutivos.
- 10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 en combinación con un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28
- 15 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 y como un inhibidor de la MEK elegido de la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518 durante los 14 días siguientes consecutivos.
- 20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 en combinación con un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28
- 25 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 y un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante 21 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni un inhibidor de la MEK elegi-

do entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante los 7 días siguientes consecutivos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o
5 metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 y el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 como el GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni el GDC-0973/XL-518 durante los 14 días siguientes consecutivos.

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el compuesto II y el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el II como el
15 GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y no se le administran el II ni el GDC-0973/XL-518 durante los 14 días siguientes consecutivos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente
20 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del compuesto II en combinación con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o
25 metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del compuesto II y 20 mg, 40 mg o 60 mg del GDC-0973/XL-518.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del compuesto II en combinación
5 con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 como el II y un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 o el II o un inhibidor de
10 la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518 durante los 7 días siguientes consecutivos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente
15 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del compuesto II en combinación con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a dicho paciente el GDC-0941 o el compuesto II y un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-
20 0973/XL-518, durante 14 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni el compuesto II ni un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante 14 días siguientes consecutivos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o me-
25 tastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg de GDC-0941 o del compuesto II y 20 mg, 40 mg o 60 mg de GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28

días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 o el compuesto II como el GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni el compuesto II ni el GDC-0973/XL-518 durante los 7 días siguientes consecutivos.

- 5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del compuesto II y 20 mg, 40 mg o 60 mg del GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo
- 10 de 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 o el compuesto II como el GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni el compuesto II ni el GDC-0973/XL-518 durante 14 días siguientes consecutivos.

- En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona
- 15 métodos para tratar un paciente que tiene tumores sólidos metastásicos o localmente avanzados mutantes de RAS/RAF con 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina, también conocida como GDC-0941, un inhibidor de la PI3K, en combinación con un inhibidor de la MEK aquí descrito.

- 20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona métodos para tratar un paciente con que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF con la (S)-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (II), un inhibidor de la PI3K, en combinación con un inhibidor
- 25 de la MEK aquí descrito.

 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o

metastásicos mutantes de RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 o el compuesto II en combinación con un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un
5 método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 o el compuesto II y el GDC-0973/XL-518.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido localmente
10 avanzado o metastásico que consiste en administrar una combinación terapéutica, en forma de formulación combinada o alternada, a un mamífero, dicha combinación terapéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I o II y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
15 fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto III, dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos están sometidos a una regulación anormal del mecanismo RAS/RAF/MEK/ERK.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido localmente
20 avanzado o metastásico que consiste en administrar una combinación terapéutica, en forma de formulación combinada o alternada, a un mamífero, dicha combinación terapéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I o II y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
25 fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto III, dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos expresan mutaciones de los genes de RAS o RAF.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido localmente avanzado o metastásico que consiste en administrar una combinación terapéutica, en forma de formulación combinada o alternada, a un mamífero, dicha combinación
5 terapéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I o II y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto III, dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos están sometidos a una regulación anormal del me-
10 canismo de señalización de la PI3K.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido localmente avanzado o metastásico que consiste en administrar una combinación terapéutica, en forma de formulación combinada o alternada, a un mamífero,
15 dicha combinación terapéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I o II y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto III, dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos sobreexpresan la PI3K o la
20 Akt, p.ej. dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos expresan mutaciones del gen de la PI3K o dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos presentan una pérdida del homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN) supresoras tumorales.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un
25 método de tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido localmente avanzado o metastásico que consiste en administrar una combinación terapéutica, en forma de formulación combinada o alternada, a un mamífero, dicha combinación

terapéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I o II y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto III, dichos tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos se eligen entre el grupo formado por el adenocarcinoma de páncreas, el adenocarcinoma colorrectal, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el melanoma maligno, el cáncer papilar de tiroides, el cáncer de mama, de ovarios y de endometrio.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF, que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 o el compuesto II en combinación con un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 o el compuesto II como un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante 21 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni el compuesto II ni un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante los 7 días siguientes consecutivos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 o el compuesto II en combinación con un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 o el compuesto II como un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante 14 días consecutivos y

no se le administran el GDC-0941 ni el compuesto II ni un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante 14 días siguientes consecutivos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un
5 método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 o el compuesto II en combinación con un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a
10 dicho paciente tanto el GDC-0941 o el compuesto II como un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante 21 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni el compuesto II ni un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante los 7 días siguientes consecutivos.

15 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente el GDC-0941 o compuesto II y el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a
20 dicho paciente tanto el GDC-0941 o el compuesto II como el GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni el compuesto II ni el GDC-0973/XL-518 durante 14 días siguientes consecutivos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un
25 método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del compuesto II en combinación con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de la

MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente
5 de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del compuesto II y 20 mg, 40 mg o 60 mg del GDC-0973/XL-518.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente
10 de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del compuesto II en combinación con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 o el compuesto II como un inhibidor de la MEK elegido entre la
15 tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante 21 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni el II ni un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante los 7 días siguientes consecutivos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de
20 RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del compuesto II en combinación con 20 mg, 40 mg o 60 mg de un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 o el compuesto
25 II como un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, durante 14 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni el II ni un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518,

durante 14 días siguientes consecutivos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente
5 de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del compuesto II y 20 mg, 40 mg o 60 mg del GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 o compuesto II como el GDC-0973/XL-518 durante 21 días consecutivos y no se le administran el GDC-0941 ni el compuesto II ni el GDC-
10 0973/XL-518 durante los 7 días siguientes consecutivos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF que consiste en administrar a dicho paciente de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del GDC-0941 o del
15 compuesto II y 20 mg, 40 mg o 60 mg del GDC-0973/XL-518, en el que dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días en el que se administran a dicho paciente tanto el GDC-0941 o el compuesto II como el GDC-0973/XL-518 durante 14 días consecutivos y no se la administran el GDC-0941 ni el II ni el GDC-0973/XL-518 durante 14 días siguientes consecutivos.

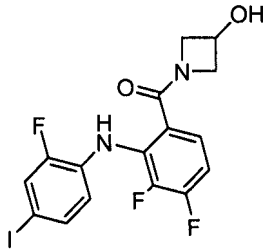
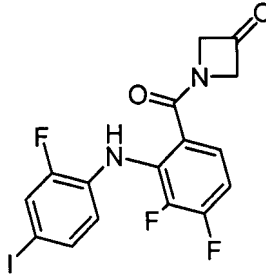
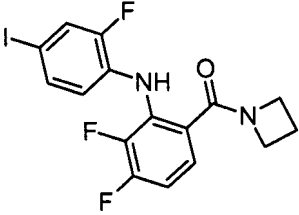
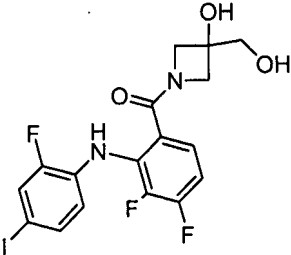
20 En otro aspecto, los métodos de tratamiento de la invención incluyen aquellos, que consisten en administrar el GDC-0941 o el compuesto II y un inhibidor de la MEK elegido entre la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518, en forma de diversas sales farmacéuticamente aceptables y/o de composiciones farmacéuticas.

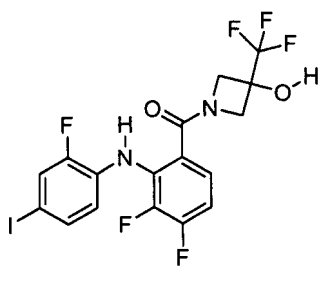
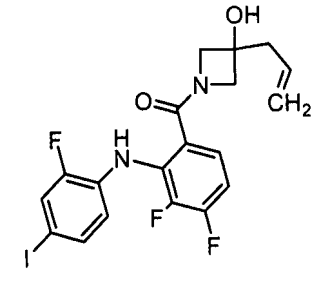
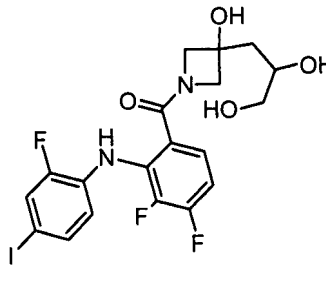
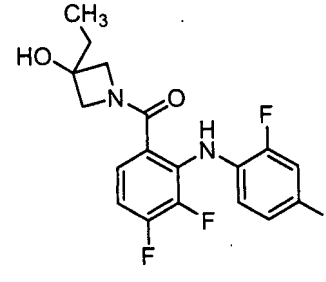
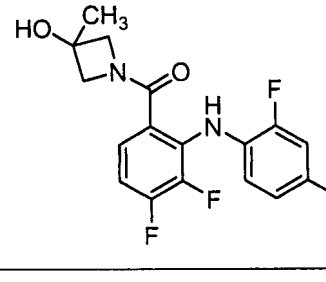
25 El inhibidor GDC-0941 de la PI3K (I), el compuesto II y los inhibidores de la MEK aquí descritos, como son los recogidos en la tabla 1, incluido el GDC-0973/XL-518 (II), incluyen a todos los estereoisómeros, isómeros geométricos,

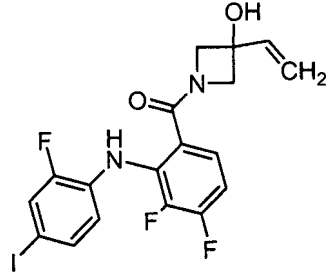
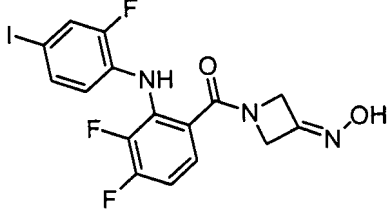
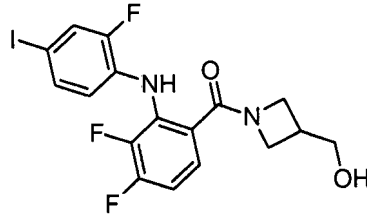
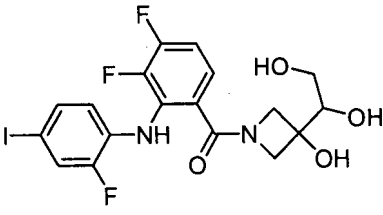
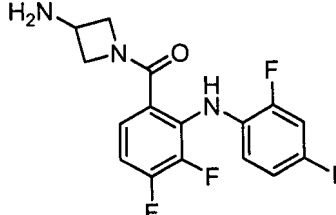
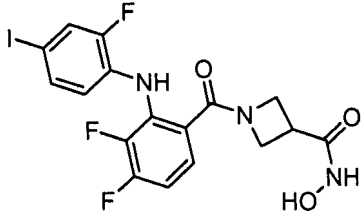
tautómeros, metabolitos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

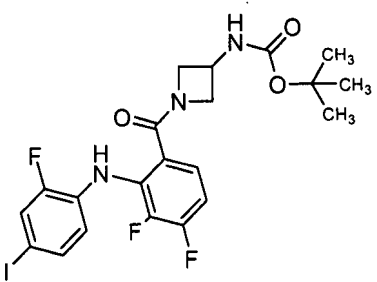
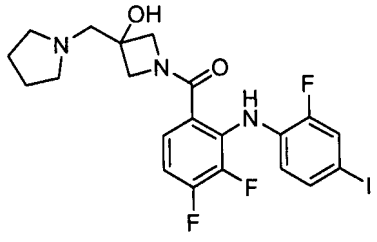
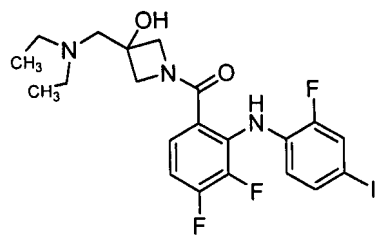
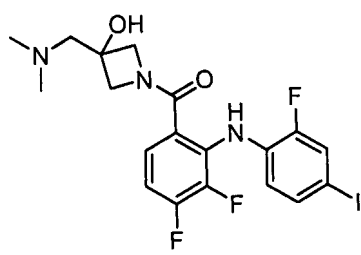
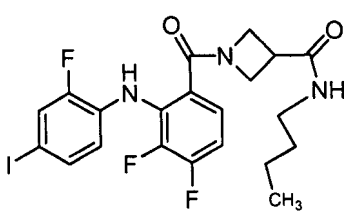
Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener además vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

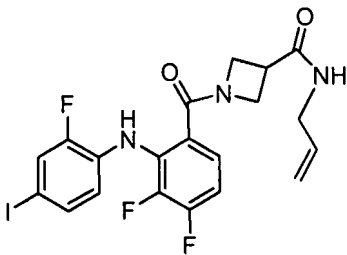
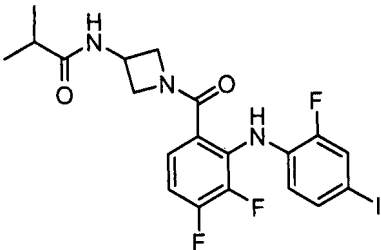
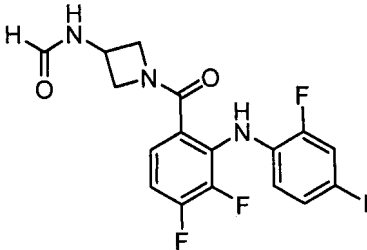
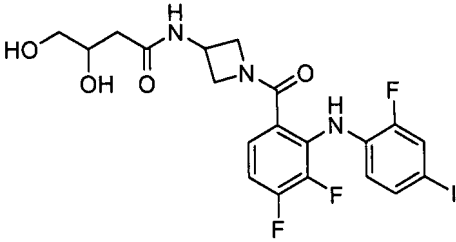
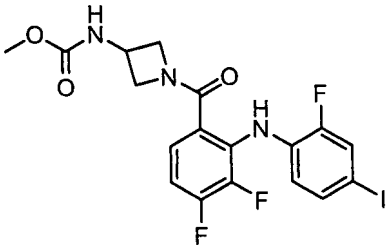
Tabla 1

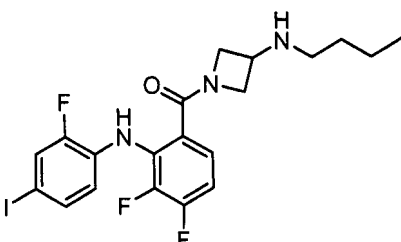
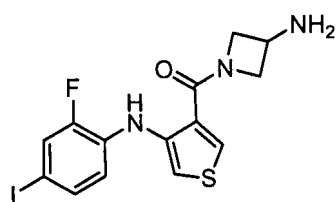
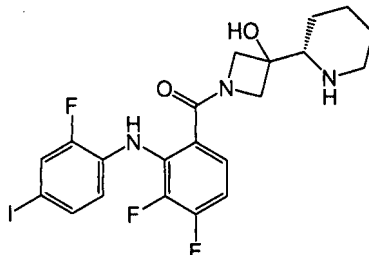
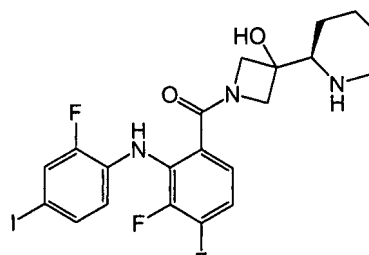
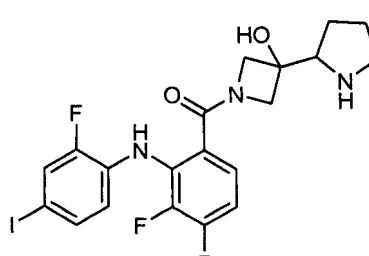
compuesto nº	estructura
1	
2	
3	
4	

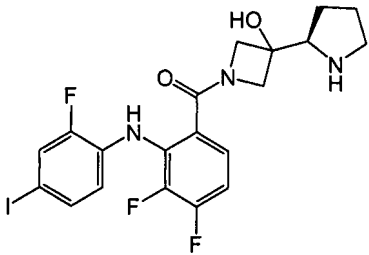
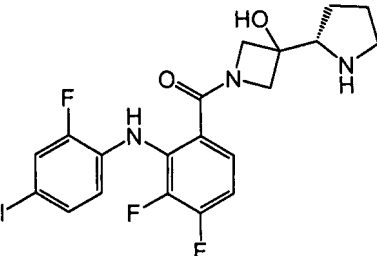
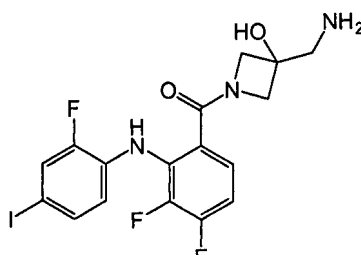
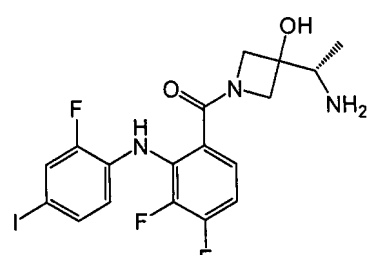
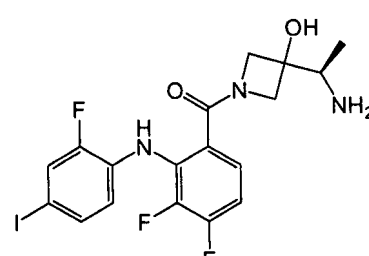
compuesto n°	estructura
5	
6	
7	
8	
9	

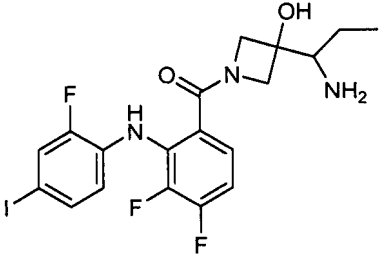
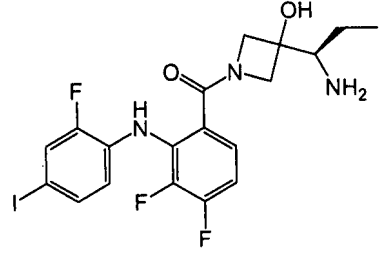
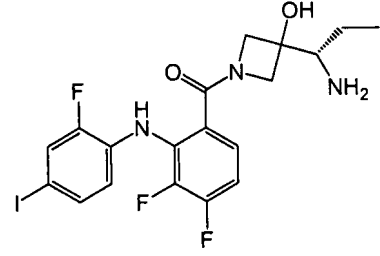
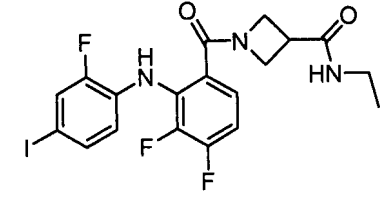
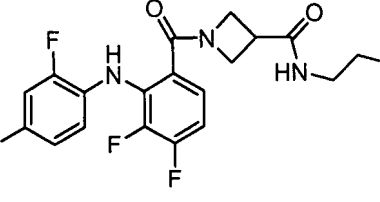
compuesto nº	estructura
10	
11	
12	
13	
14	
15	

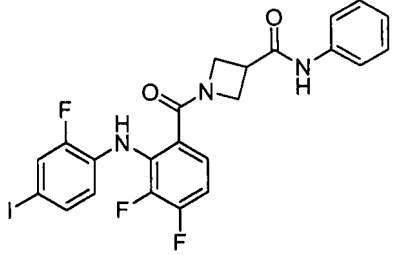
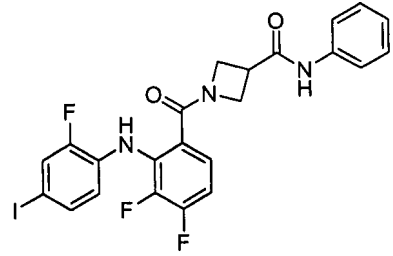
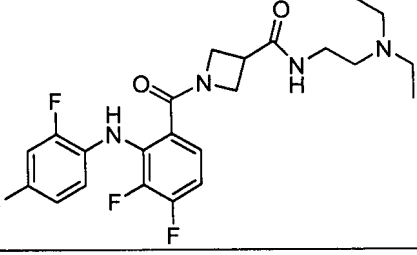
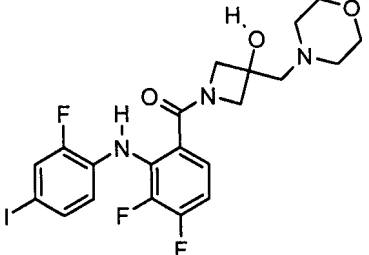
compuesto nº	estructura
16	
17	
18	
19	
20	

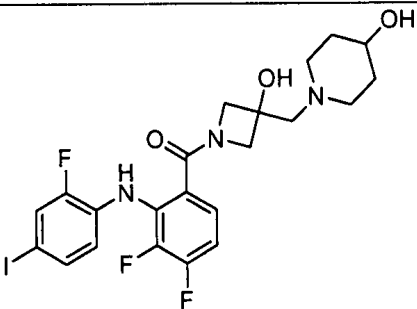
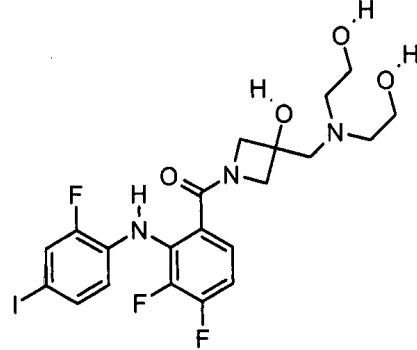
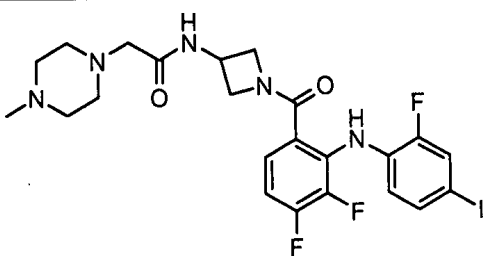
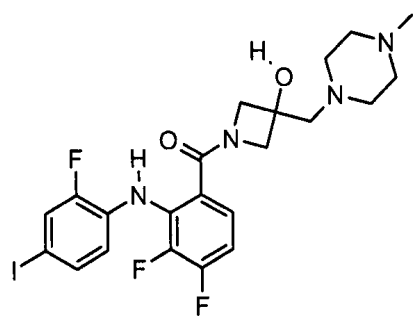
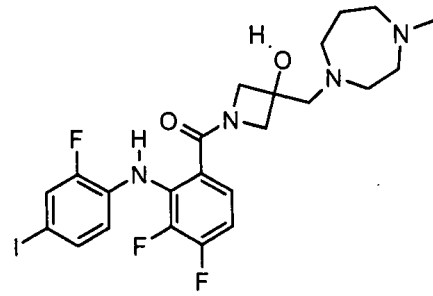
compuesto nº	estructura
21	
22	
23	
24	
25	

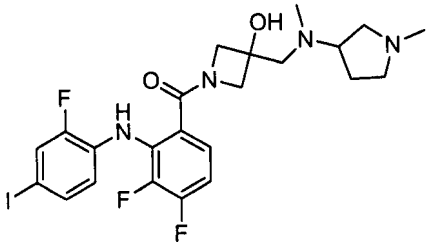
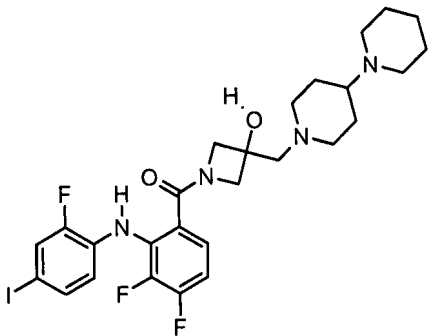
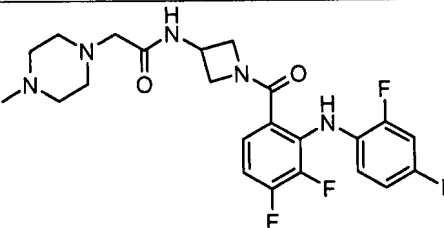
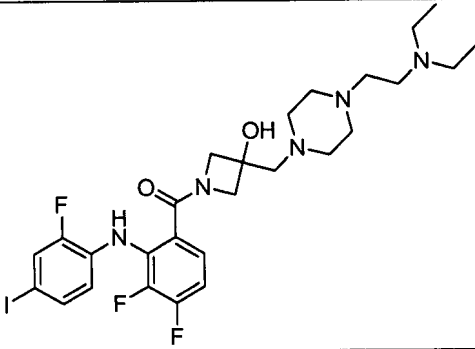
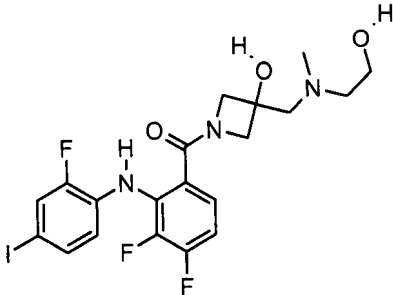
compuesto nº	estructura
26	
27	
28	
29	
30	

compuesto nº	estructura
31	
32	
33	
34	
35	

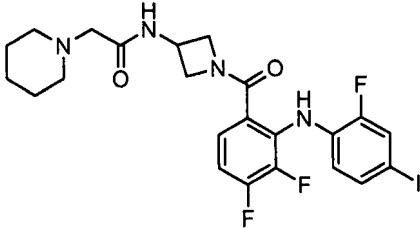
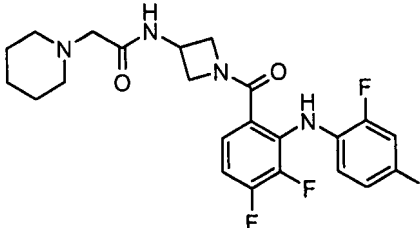
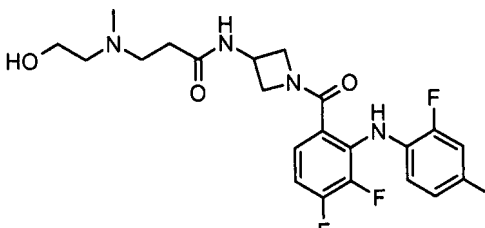
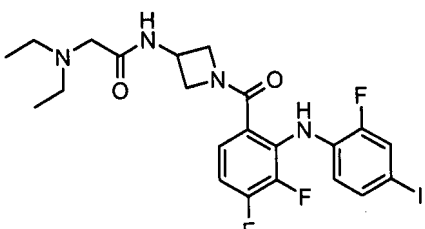
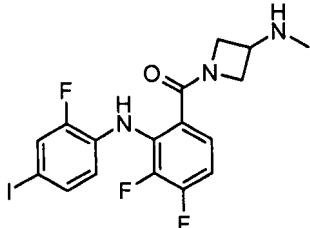
compuesto nº	estructura
36	 <chem>CC(N)C(O)N1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>
37	 <chem>CC(N)C(O)N1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>
38	 <chem>CC(N)C(O)N1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>
39	 <chem>CCNC(=O)N1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>
40	 <chem>OCCNC(=O)N1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>

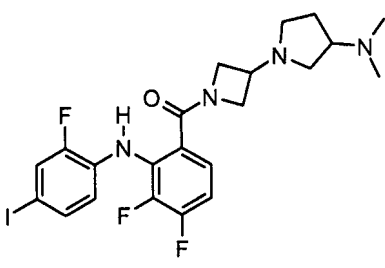
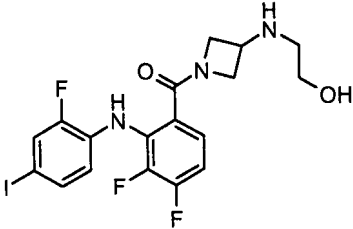
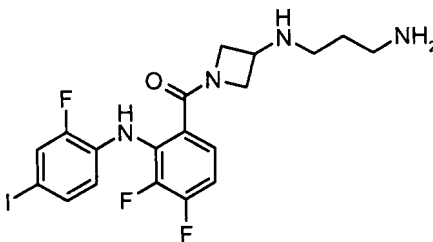
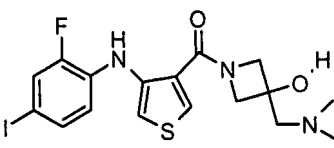
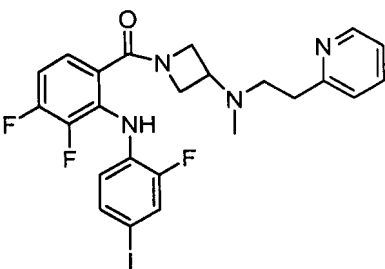
compuesto nº	estructura
41	
42	
43	
44	

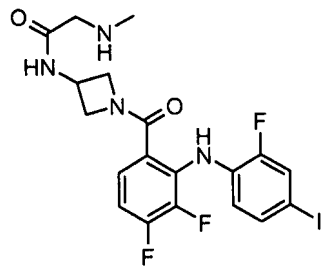
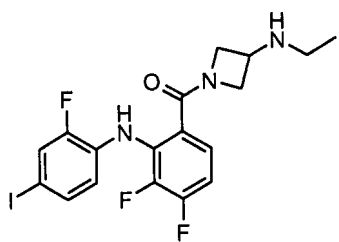
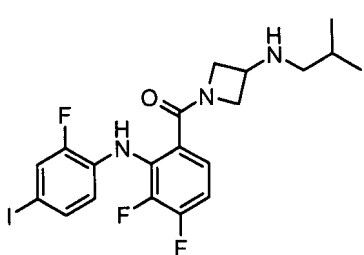
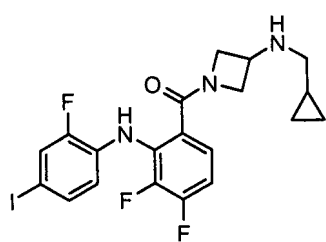
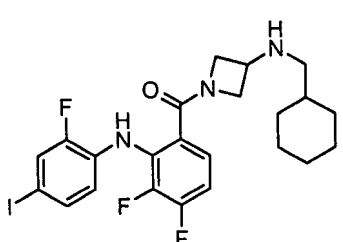
compuesto nº	estructura
45	
46	
47	
48	
49	

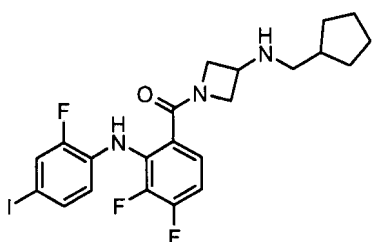
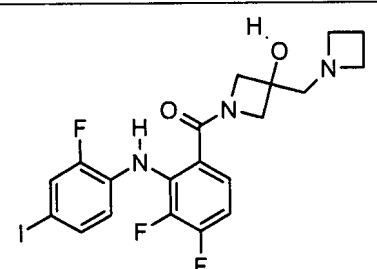
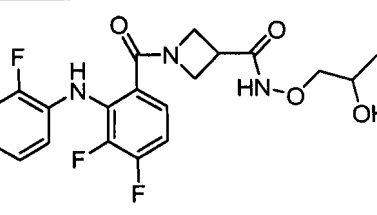
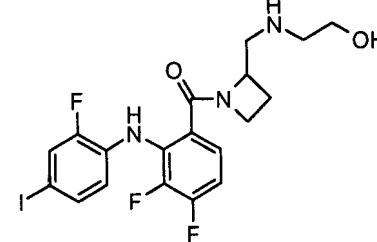
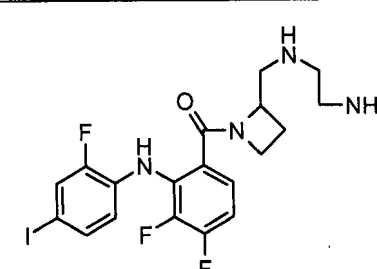
compuesto nº	estructura
50	
51	
52	
53	
54	

- 37 -

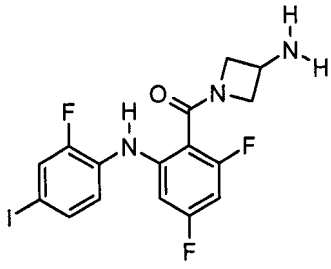
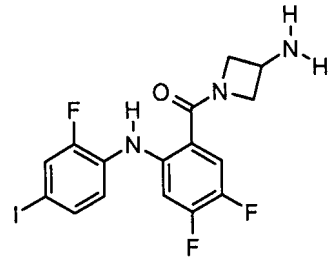
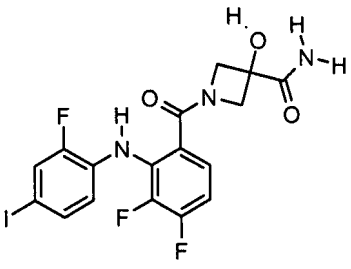
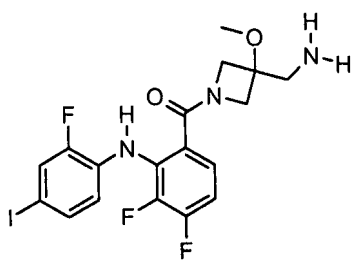
compuesto n°	estructura
55	
56	
57	
58	
59	

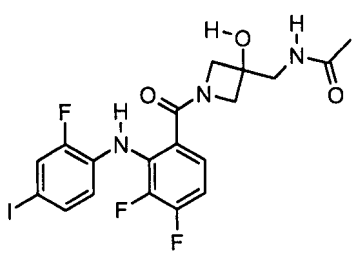
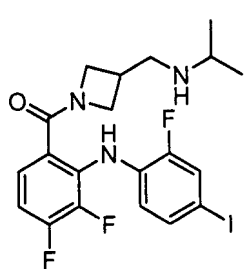
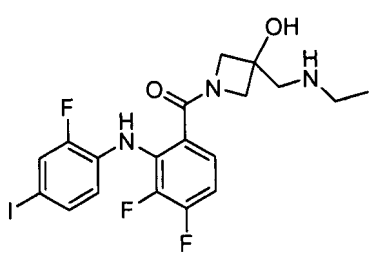
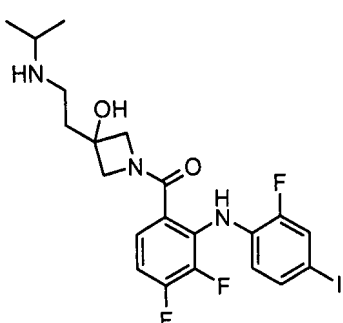
compuesto nº	estructura
60	
61	
62	
63	
64	

compuesto nº	estructura
65	
66	
67	
68	
69	

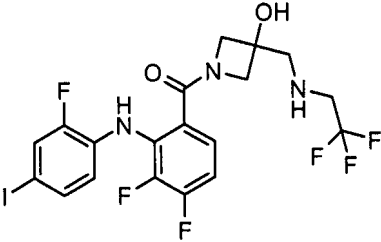
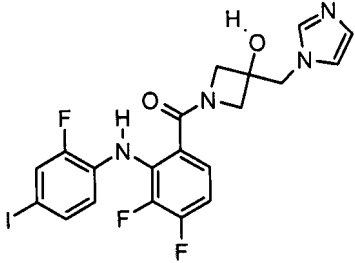
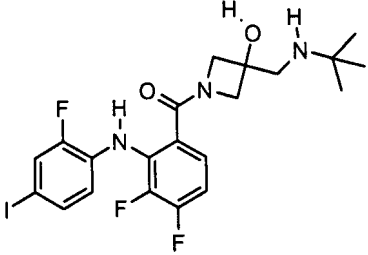
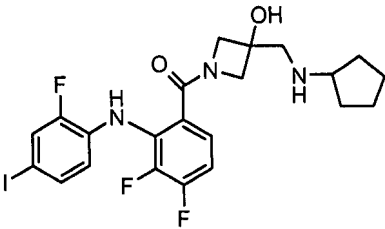
compuesto nº	estructura
70	
71	
72	
73	
74	

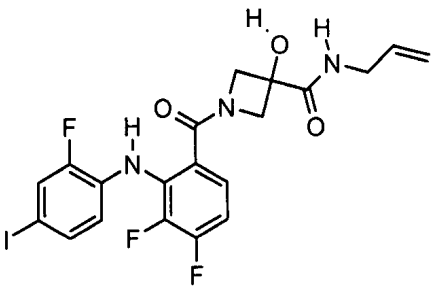
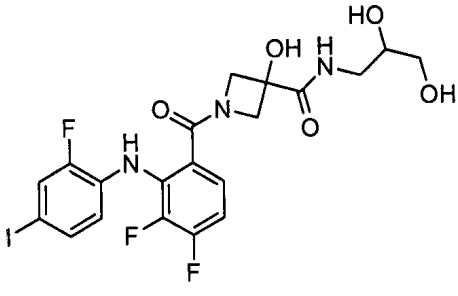
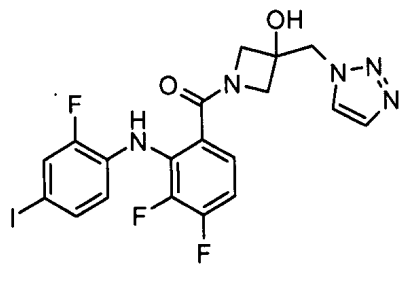
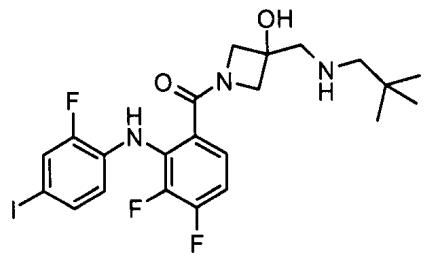
compuesto nº	estructura
75	<chem>NC(=O)CN1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>
76	<chem>CN(C)CCN1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>
77	<chem>CC(C)NCC1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>
78	<chem>OCC(O)CCN1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>
79	<chem>OCC(O)CCN1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>

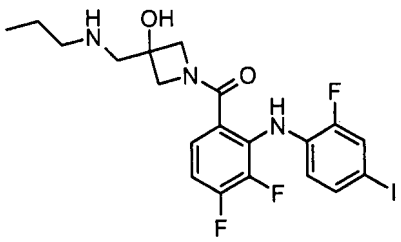
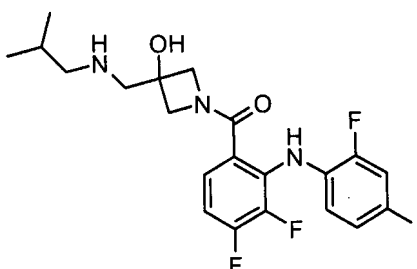
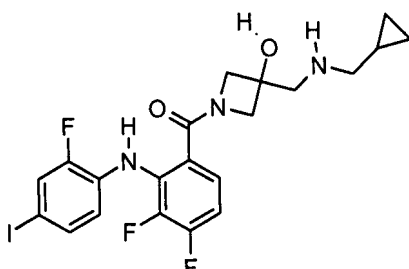
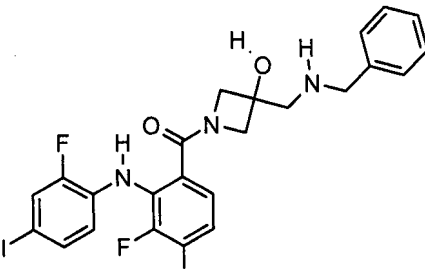
compuesto nº	estructura
80	 <chem>Nc1ccn(c1C(=O)Nc2cc(F)c(F)c(F)c2)c3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>
81	 <chem>Nc1ccn(c1C(=O)Nc2cc(F)c(F)c(F)c2)c3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>
82	 <chem>Nc1ccn(c1C(=O)Nc2cc(F)c(F)c(F)c2)c3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>
83	 <chem>Nc1ccn(c1C(=O)Nc2cc(F)c(F)c(F)c2)c3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>

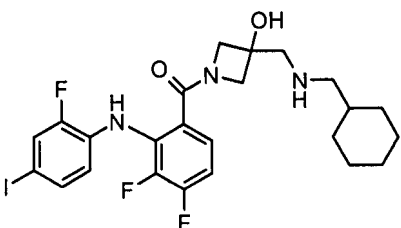
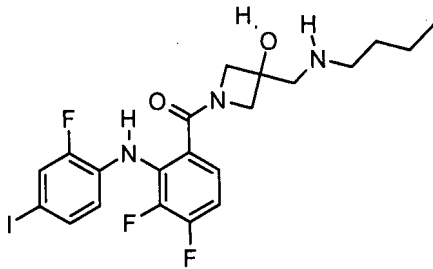
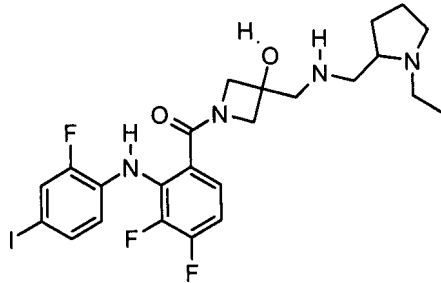
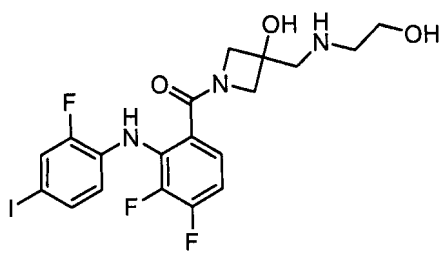
compuesto nº	estructura
84	
85	
86	
87	

compuesto nº	estructura
88	
89	
90	
91	

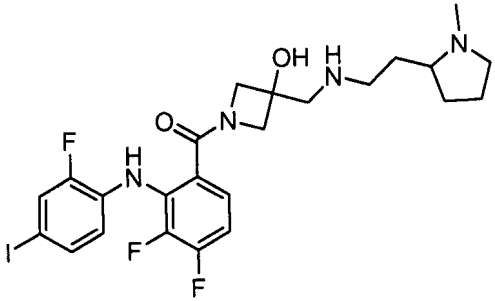
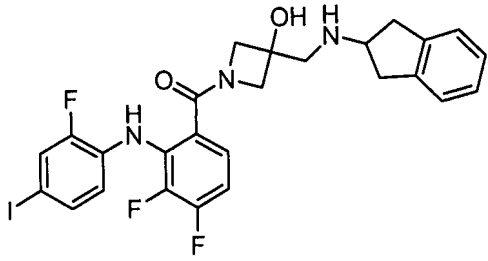
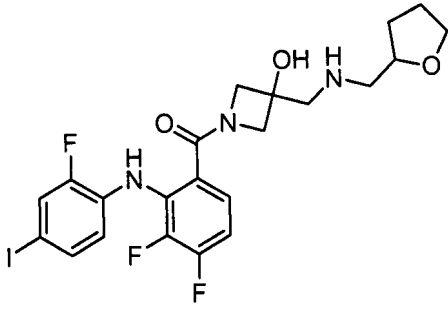
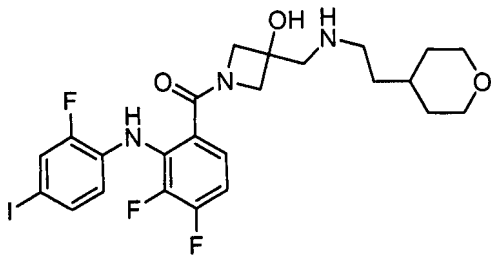
compuesto nº	estructura
92	
93	
94	
95	

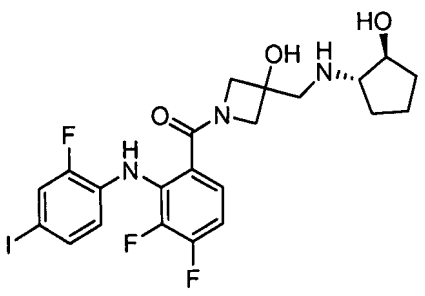
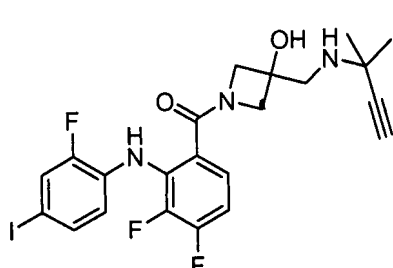
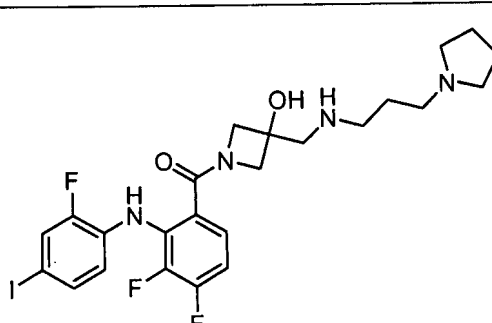
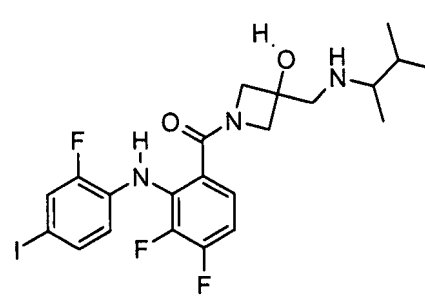
compuesto nº	estructura
96	 <chem>CC=CN(C(=O)N1CC(C1)C(=O)N2C(=O)N(c3ccc(I)cc3F)c4cc(F)c(F)cc42)C5=CC=CC=C5</chem>
97	 <chem>OC[C@H](O)NC(=O)N1CC(C1)C(=O)N2C(=O)N(c3ccc(I)cc3F)c4cc(F)c(F)cc42</chem>
98	 <chem>C1=CN=CN=C1CN(C(=O)N2CC(C2)C(=O)N3C(=O)N(c4ccc(I)cc4F)c5cc(F)c(F)cc53)C6=CC=CC=C6</chem>
99	 <chem>CC(C)(C)CNCC(=O)N1CC(C1)C(=O)N2C(=O)N(c3ccc(I)cc3F)c4cc(F)c(F)cc42</chem>

compuesto nº	estructura
100	
101	
102	
103	

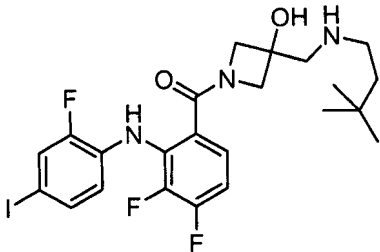
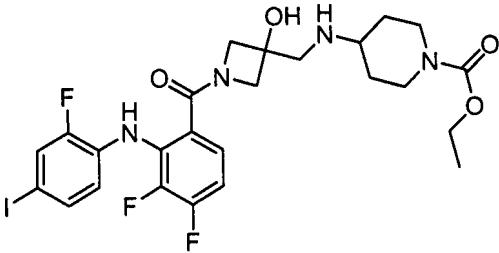
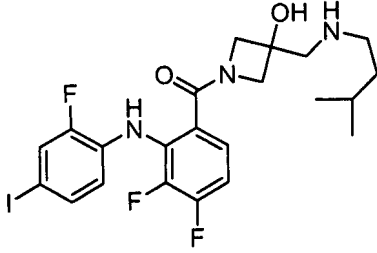
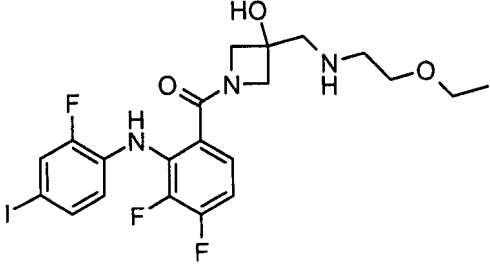
compuesto nº	estructura
104	
105	
106	
107	

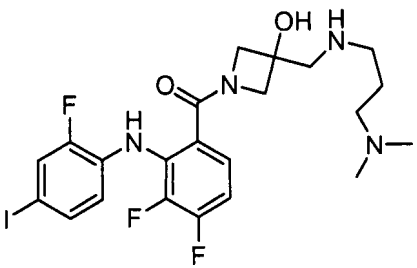
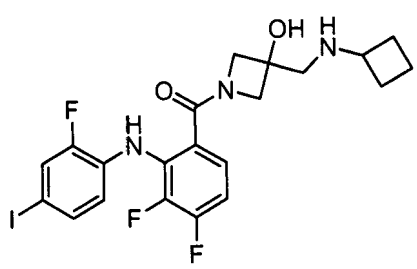
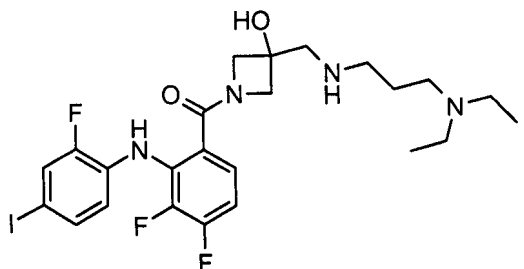
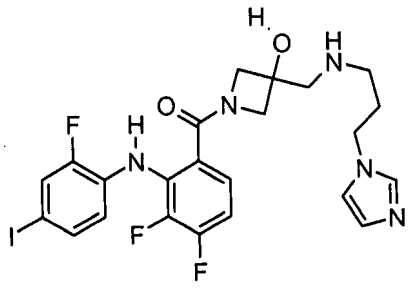
compuesto nº	estructura
108	 <chem>CCN(C)CCNC1CC(OC1=O)C(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2-c3cc(F)c(I)cc3</chem>
109	 <chem>CC(C)(CO)CNC1CC(OC1=O)C(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2-c3cc(F)c(I)cc3</chem>
110	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)CCNC1CC(OC1=O)C(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2-c3cc(F)c(I)cc3</chem>
111	 <chem>C=CCNC1CC(OC1=O)C(=O)Nc2cc(F)c(F)cc2-c3cc(F)c(I)cc3</chem>

compuesto nº	estructura
112	
113	
114	
115	

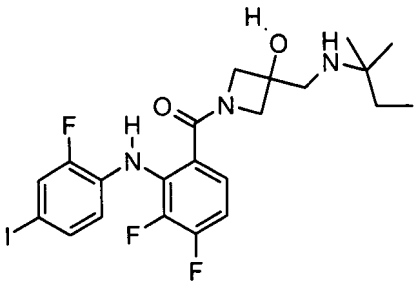
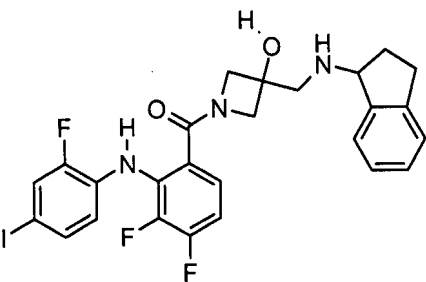
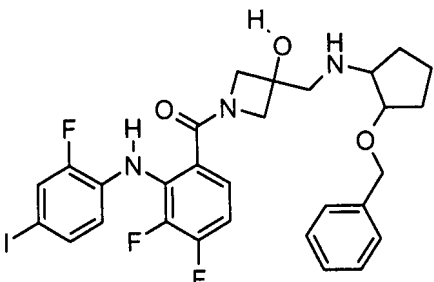
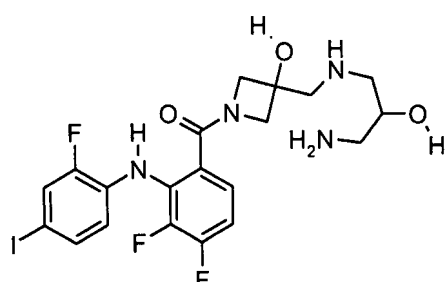
compuesto nº	estructura
116	 <chem>O=C(NC1CC1C2CC(C2)N1)C3=CC=C(C=C3C4=CC(=CC=C4)F(F)=C5C=CC(=CC=C5)I)N6C=CC=C(C=C6)F(F)=C</chem>
117	 <chem>O=C(NC1CC1C2CC(C2)N1)C3=CC=C(C=C3C4=CC(=CC=C4)F(F)=C5C=CC(=CC=C5)I)N6C=CC=C(C=C6)F(F)=C</chem>
118	 <chem>O=C(NC1CC1C2CC(C2)N1)C3=CC=C(C=C3C4=CC(=CC=C4)F(F)=C5C=CC(=CC=C5)I)N6C=CC=C(C=C6)F(F)=C</chem>
119	 <chem>O=C(NC1CC1C2CC(C2)N1)C3=CC=C(C=C3C4=CC(=CC=C4)F(F)=C5C=CC(=CC=C5)I)N6C=CC=C(C=C6)F(F)=C</chem>

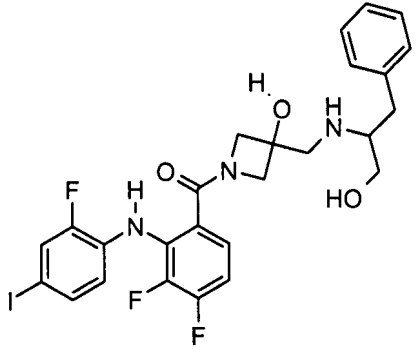
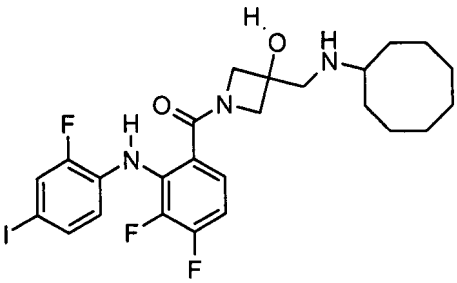
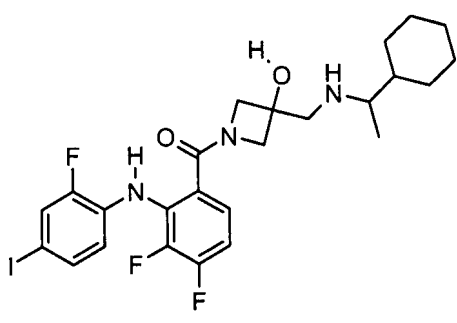
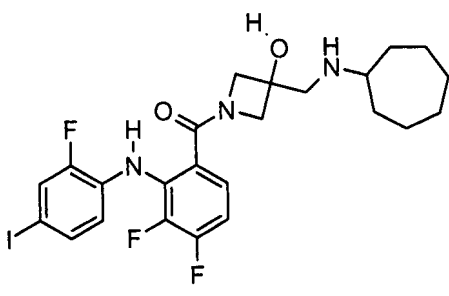
compuesto nº	estructura
120	 <chem>O=C(Nc1ccc(I)c(F)c1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CC(O)CC3NCCc4c[nH]cn4</chem>
121	 <chem>COCC(C)NCC3CC(O)CN3C(=O)c4cc(F)c(F)c(Nc5ccc(I)c(F)c5)c4</chem>
122	 <chem>CCOCCNCC3CC(O)CN3C(=O)c4cc(F)c(F)c(Nc5ccc(I)c(F)c5)c4</chem>
123	 <chem>CC(C)CCNCC3CC(O)CN3C(=O)c4cc(F)c(F)c(Nc5ccc(I)c(F)c5)c4</chem>

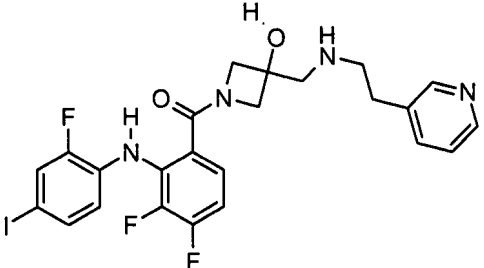
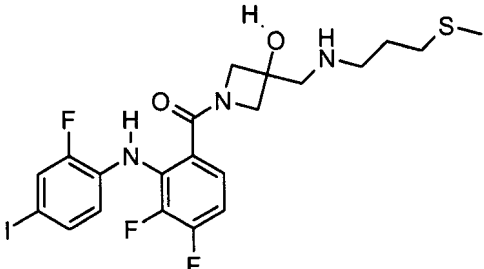
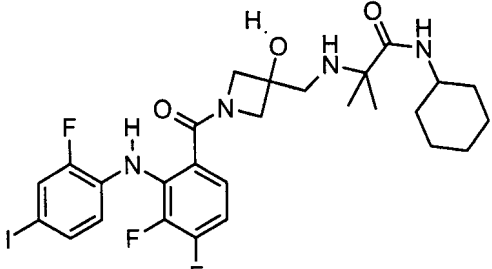
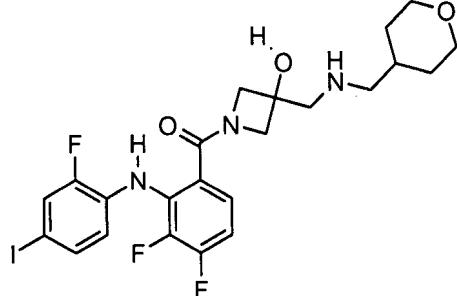
compuesto nº	estructura
124	
125	
126	
127	

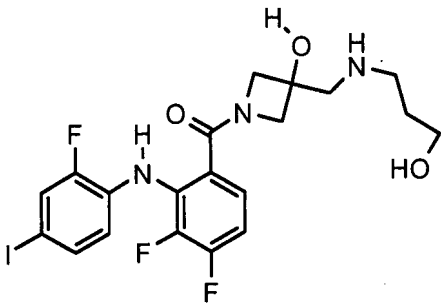
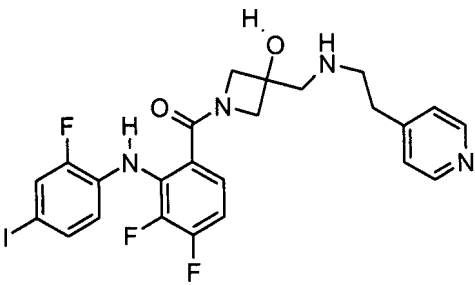
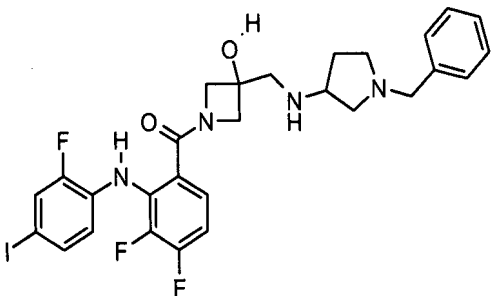
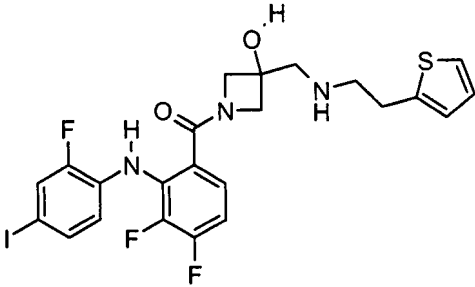
compuesto n°	estructura
128	
129	
130	
131	

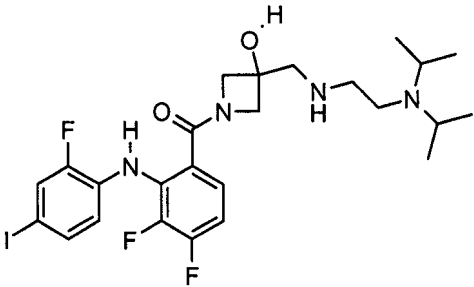
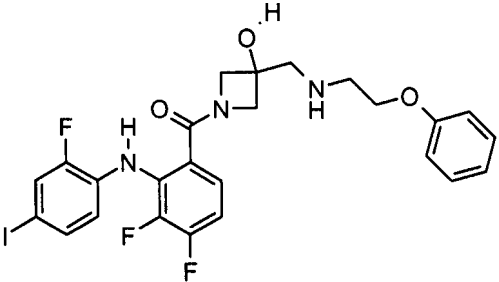
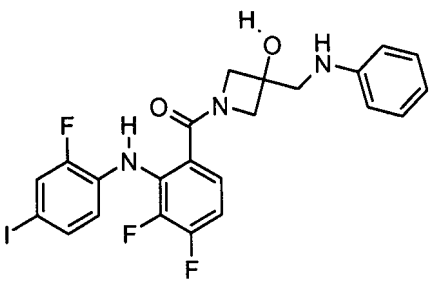
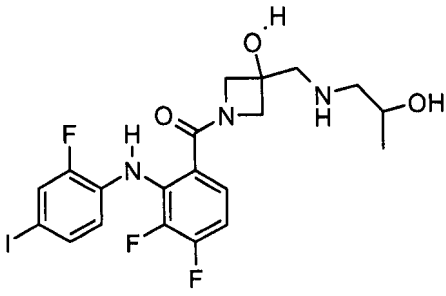
compuesto nº	estructura
132	
133	
134	
135	

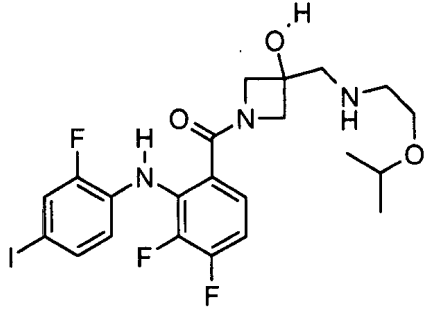
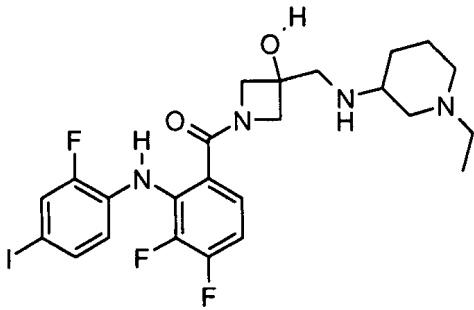
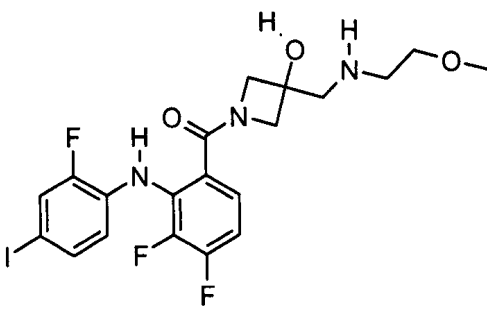
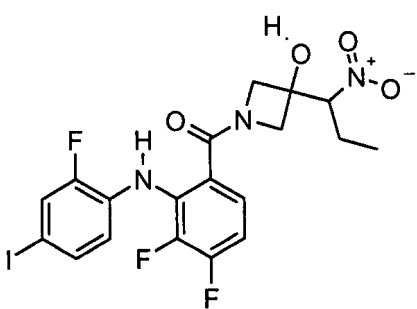
compuesto nº	estructura
136	
137	
138	
139	

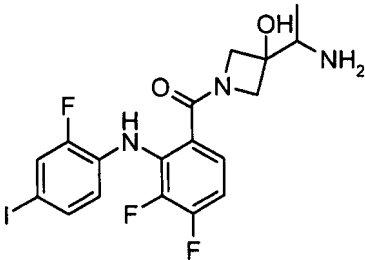
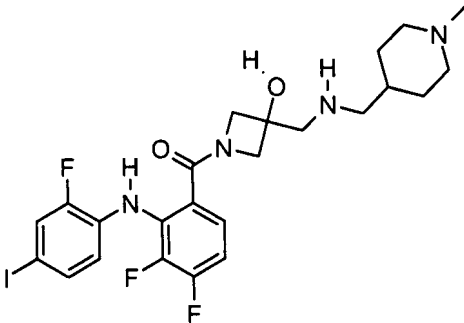
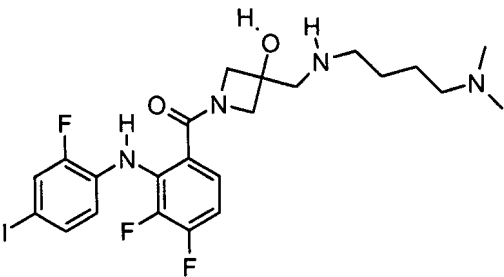
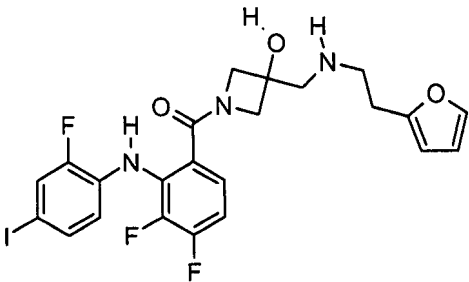
compuesto nº	estructura
140	
141	
142	
143	

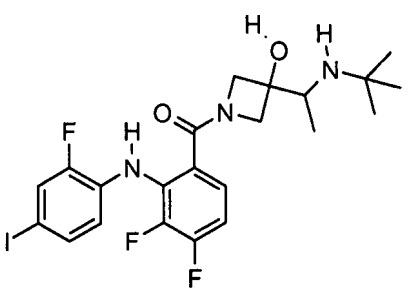
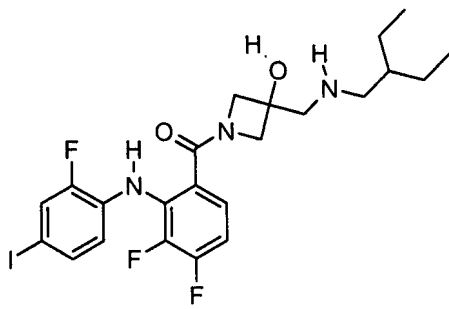
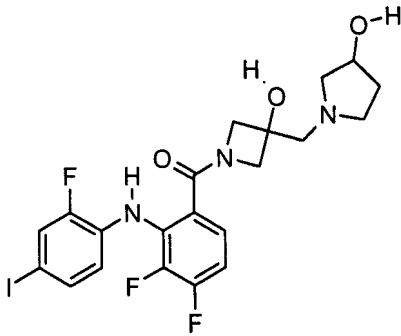
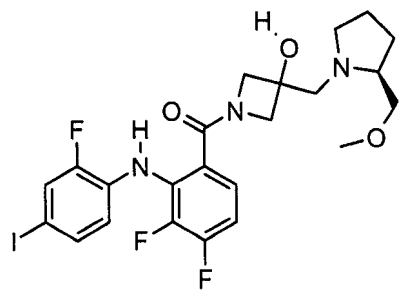
compuesto n°	estructura
144	
145	
146	
147	

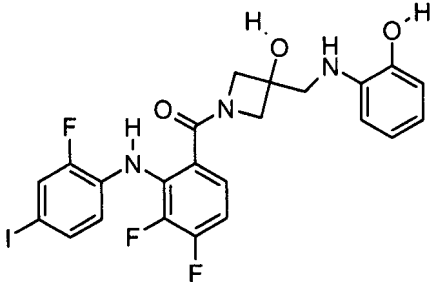
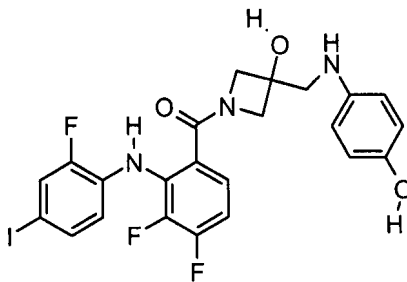
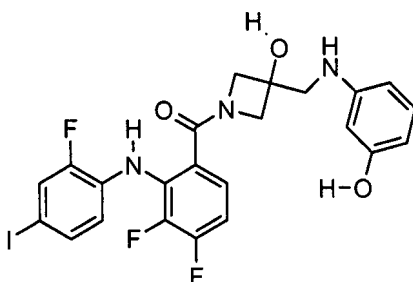
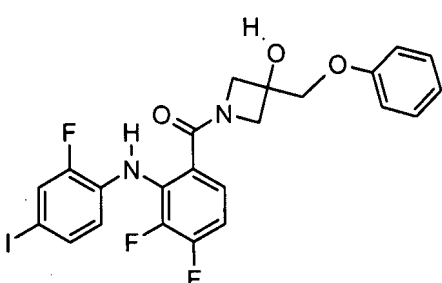
compuesto nº	estructura
148	
149	
150	
151	

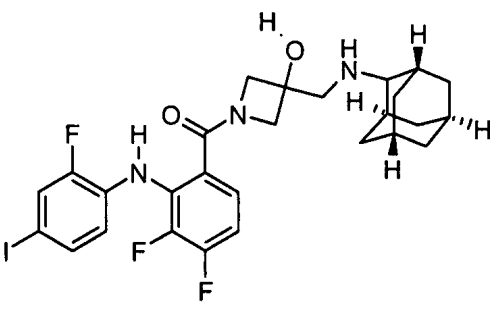
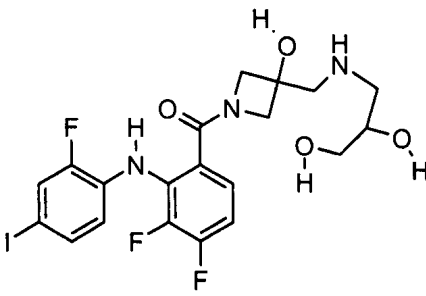
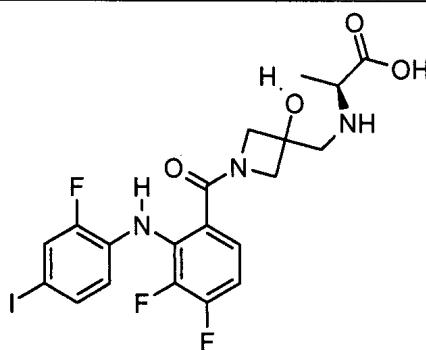
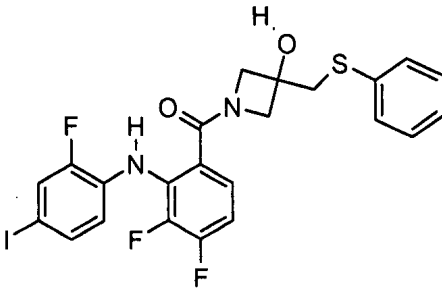
compuesto nº	estructura
152	
153	
154	
155	

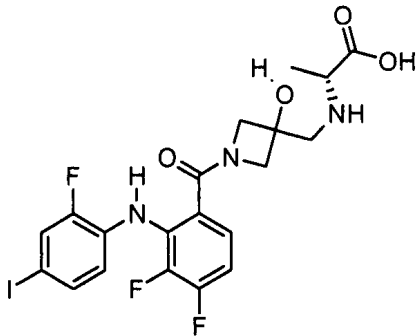
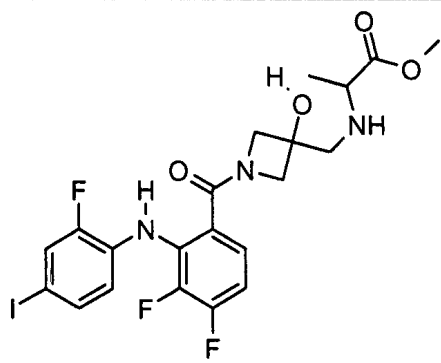
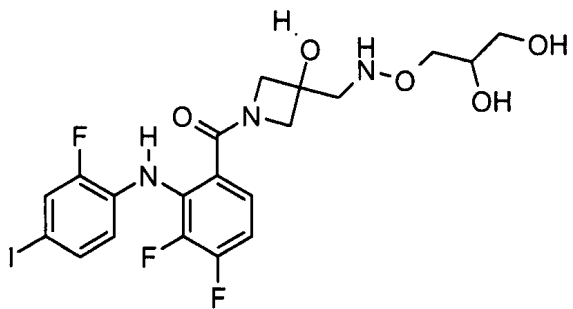
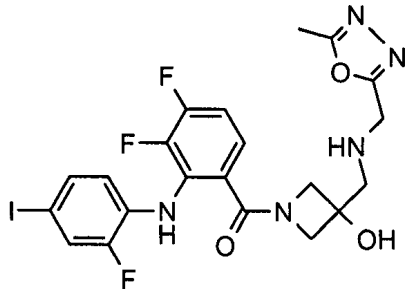
compuesto nº	estructura
156	
157	
158	
159	

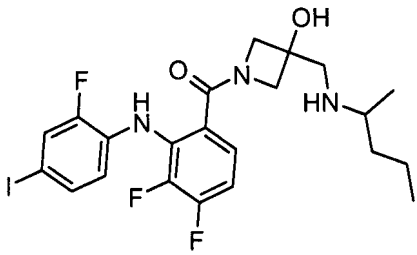
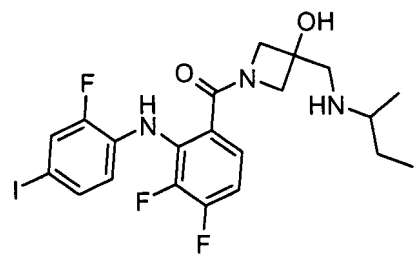
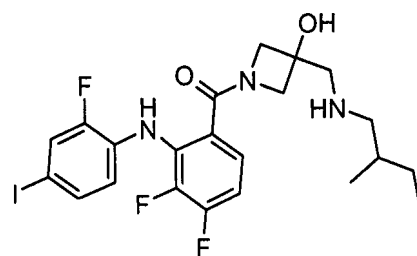
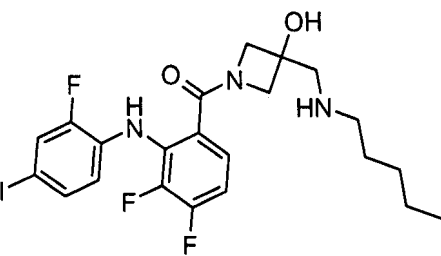
compuesto n°	estructura
160	 <chem>N[C@@H](CO)N1CCN1C(=O)c2cc(F)c(Nc3cc(F)cc(I)c3)c(F)c2</chem>
161	 <chem>CN1CCCCC1NCC2CCN2C(=O)c3cc(F)c(Nc4cc(F)cc(I)c4)c(F)c3</chem>
162	 <chem>CN(C)CCCCNCC2CCN2C(=O)c3cc(F)c(Nc4cc(F)cc(I)c4)c(F)c3</chem>
163	 <chem>c1ccoc1CCNCC2CCN2C(=O)c3cc(F)c(Nc4cc(F)cc(I)c4)c(F)c3</chem>

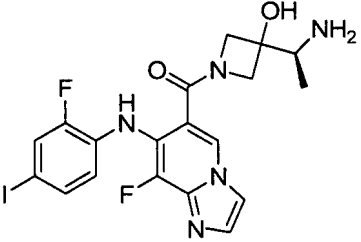
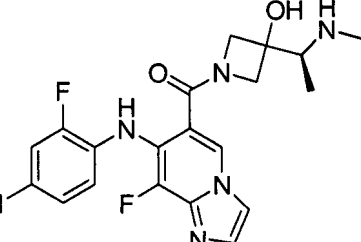
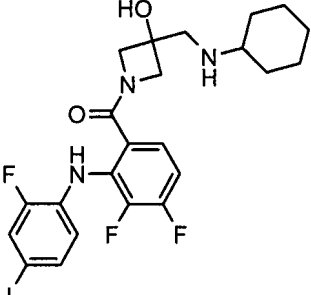
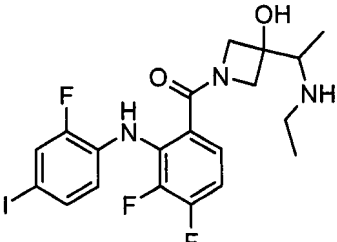
compuesto nº	estructura
164	
165	
166	
167	

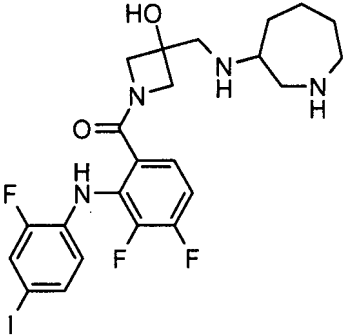
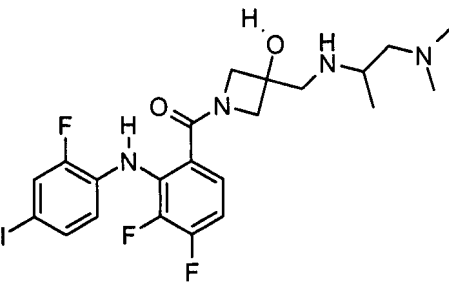
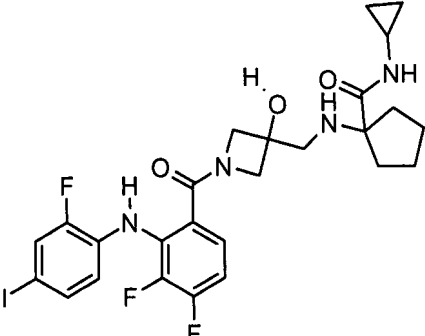
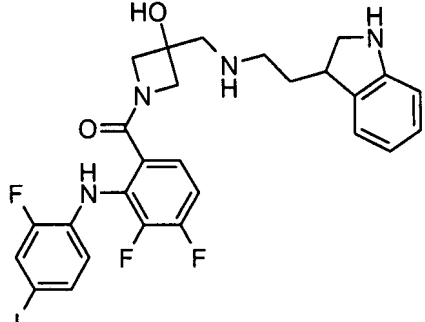
compuesto n°	estructura
168	
169	
170	
171	

compuesto nº	estructura
172	 <chem>O=C1N(C1C2C3C4C2C(C3)C4)C(=O)Nc5cc(F)c(I)cc5</chem>
173	 <chem>OCC(O)NCC1OC(=O)N1C(=O)Nc2cc(F)c(I)cc2</chem>
174	 <chem>OC(=O)[C@H](O)NCC1OC(=O)N1C(=O)Nc2cc(F)c(I)cc2</chem>
175	 <chem>c1ccccc1SCC1OC(=O)N1C(=O)Nc2cc(F)c(I)cc2</chem>

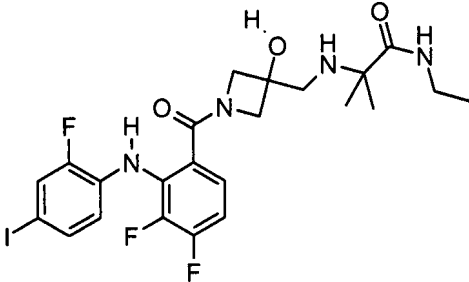
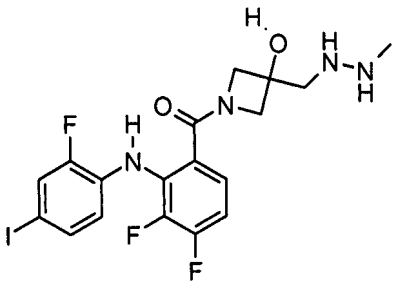
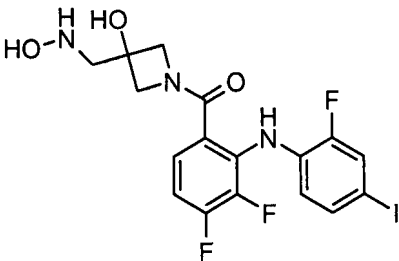
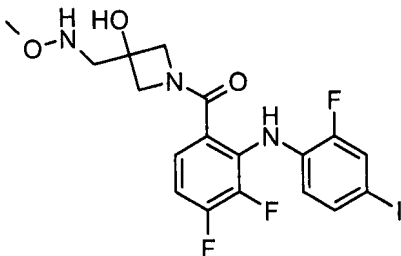
compuesto n°	estructura
176	
177	
178	
179	

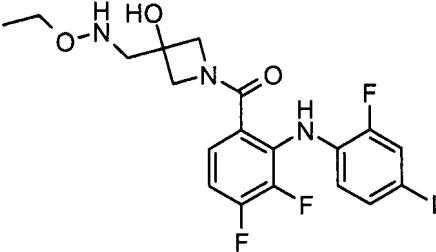
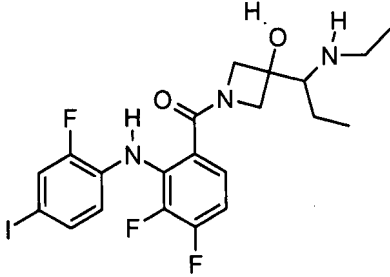
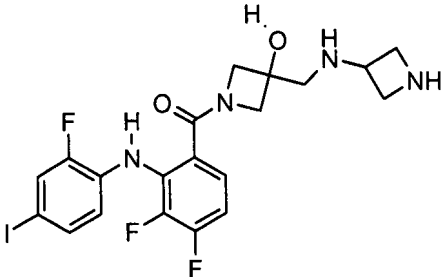
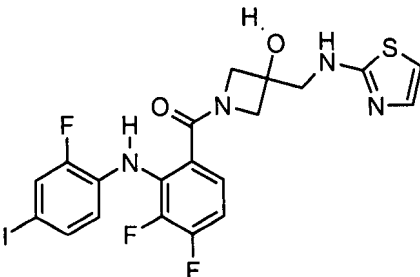
compuesto nº	estructura
180	
181	
182	
183	

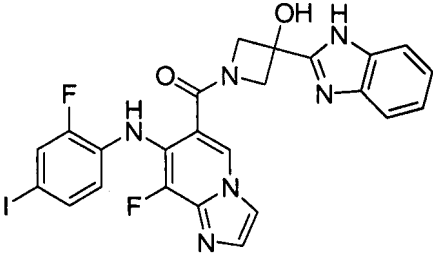
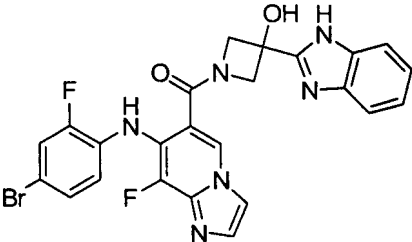
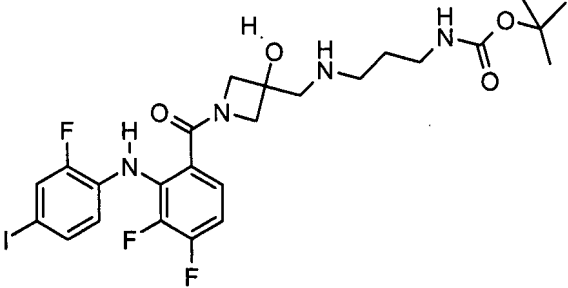
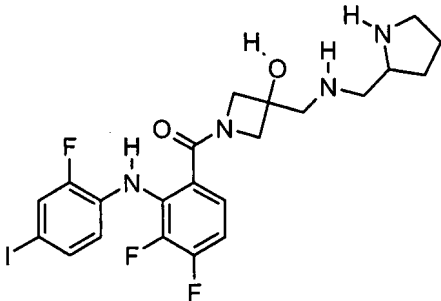
compuesto n°	estructura
184	
185	
186	
187	

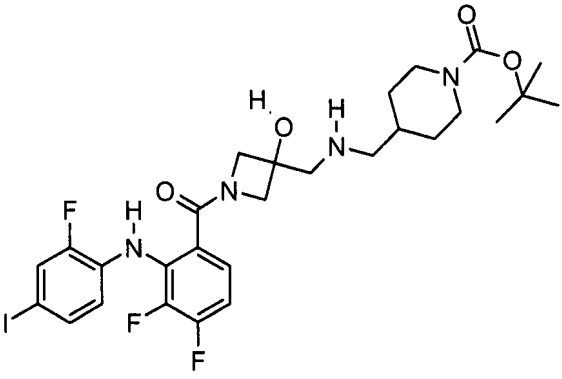
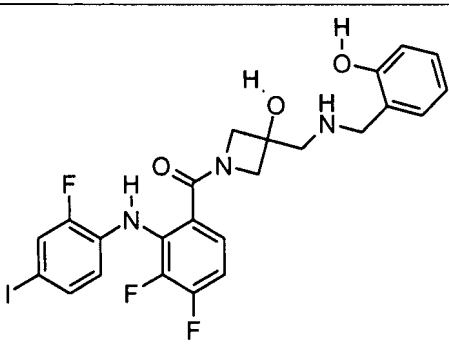
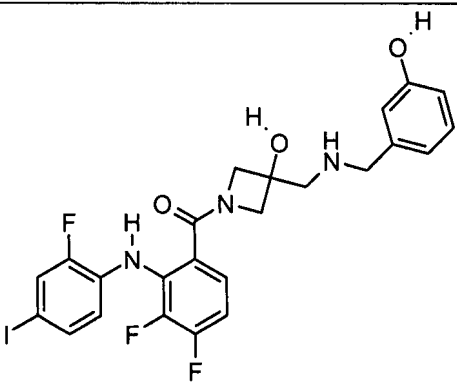
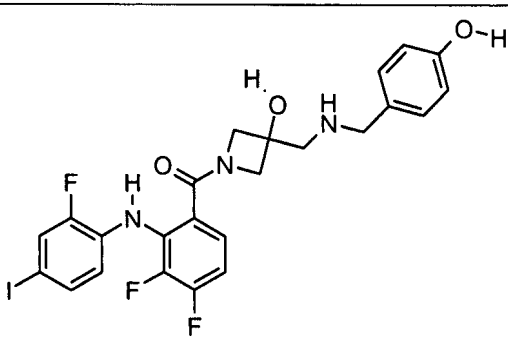
compuesto n°	estructura
188	
189	
190	
191	

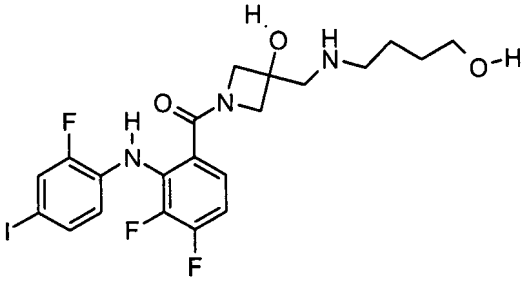
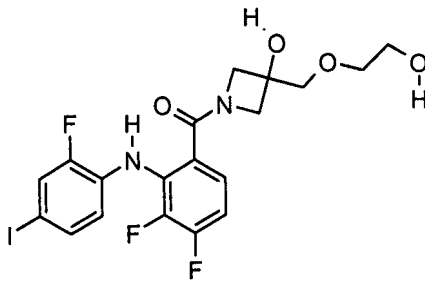
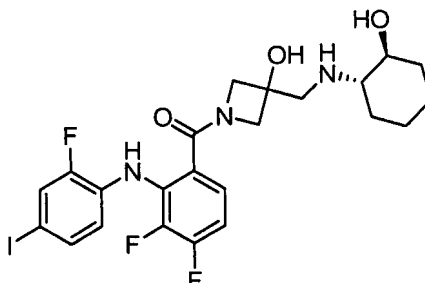
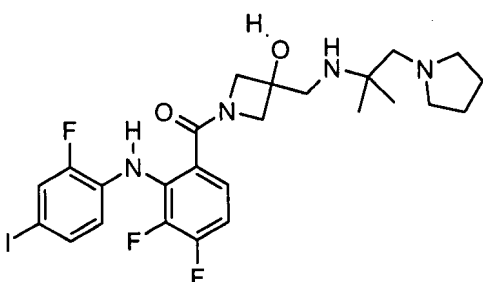
- 70 -

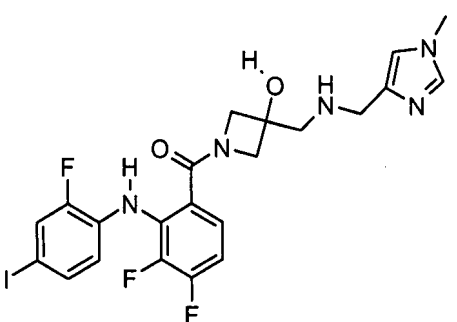
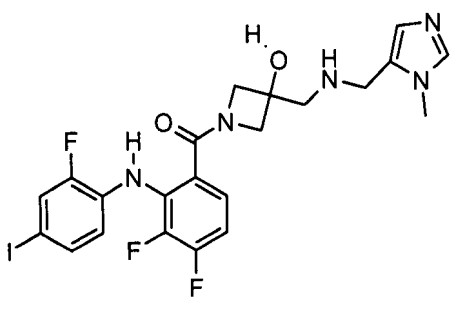
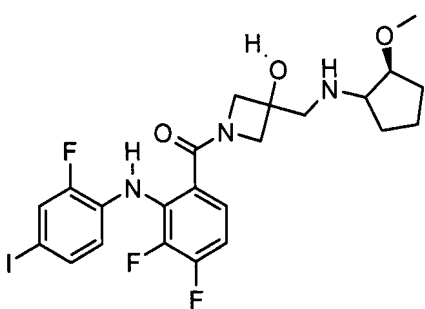
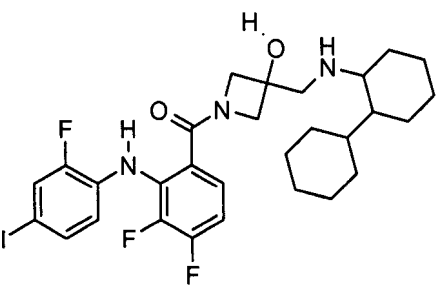
compuesto n°	estructura
192	
193	
194	
195	

compuesto nº	estructura
196	
197	
198	
199	

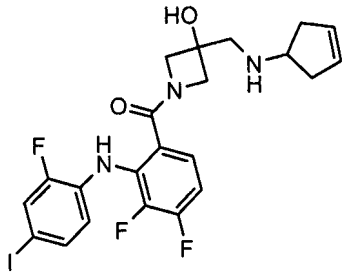
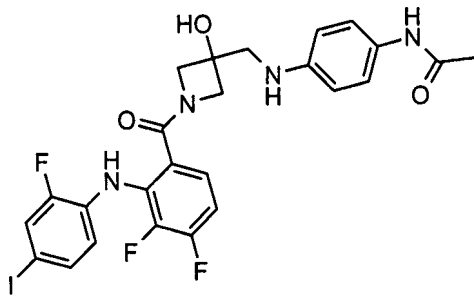
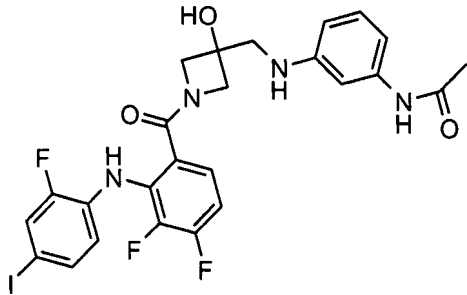
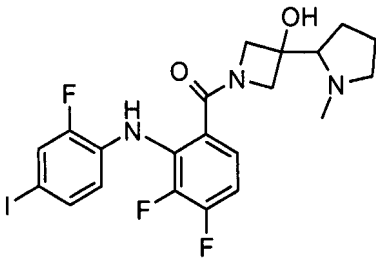
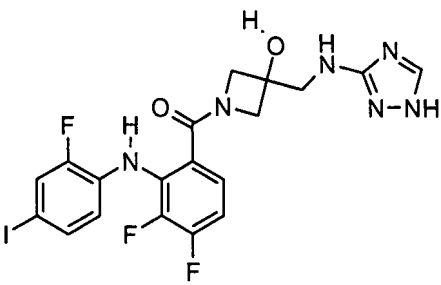
compuesto nº	estructura
200	
201	
202	
203	

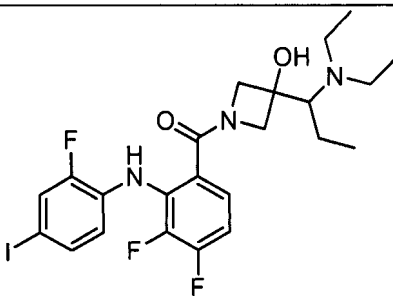
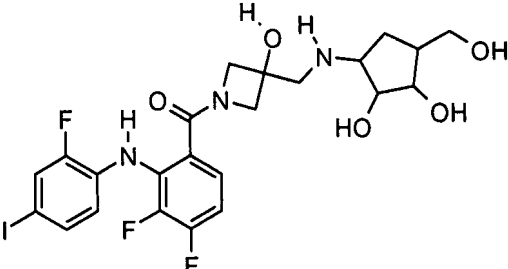
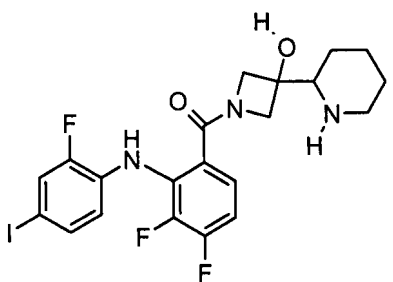
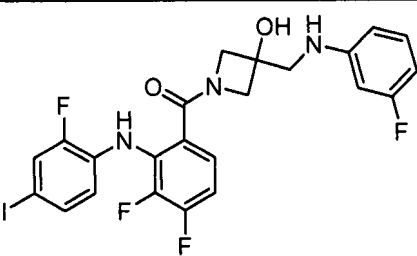
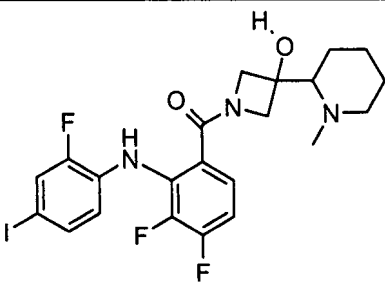
compuesto nº	estructura
204	
205	
206	
207	

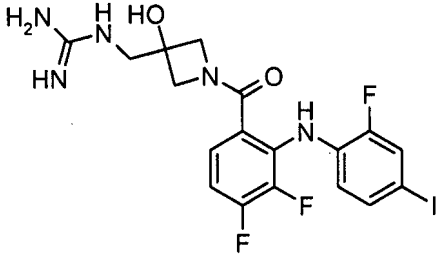
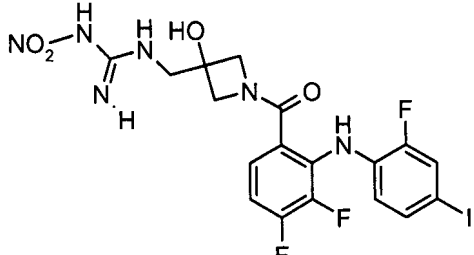
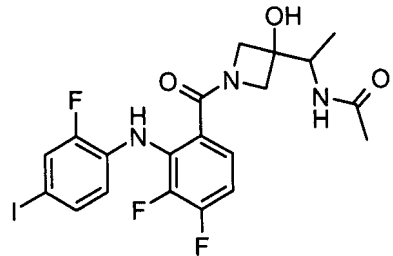
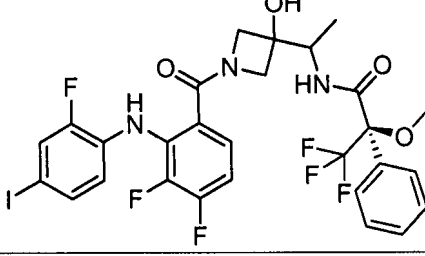
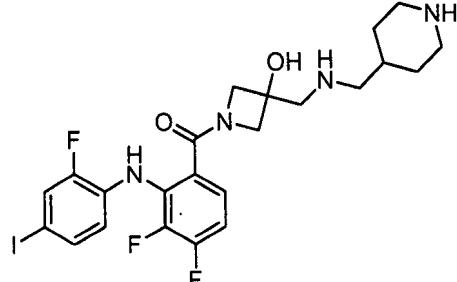
compuesto n°	estructura
208	
209	
210	
211	

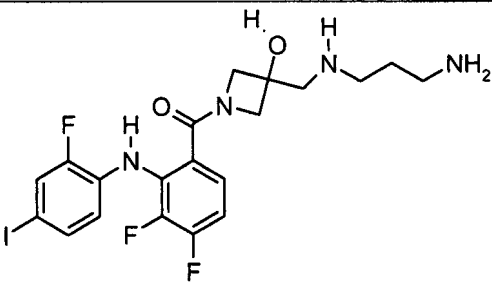
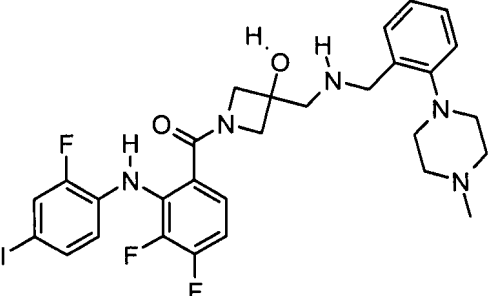
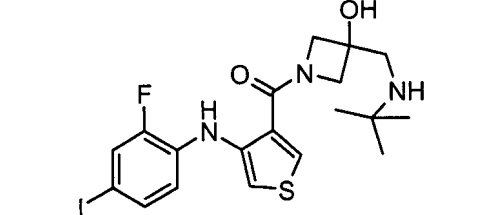
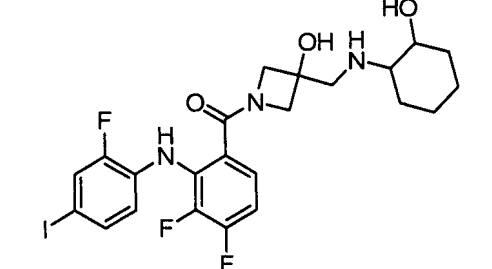
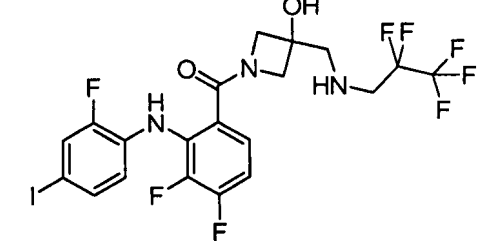
compuesto n°	estructura
212	
213	
214	
215	

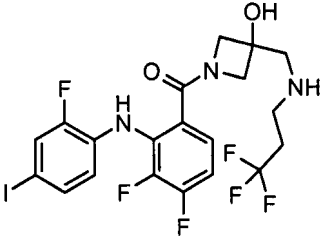
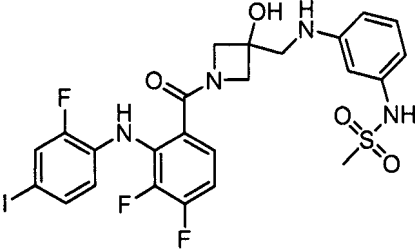
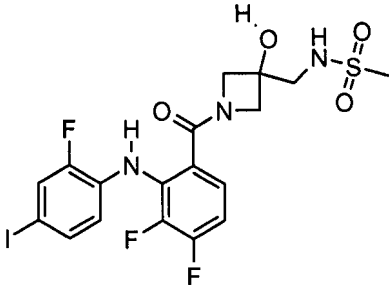
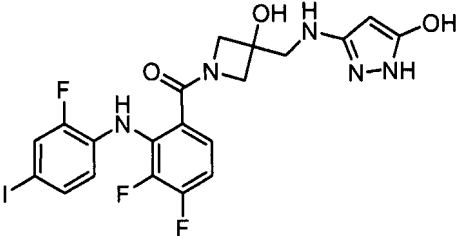
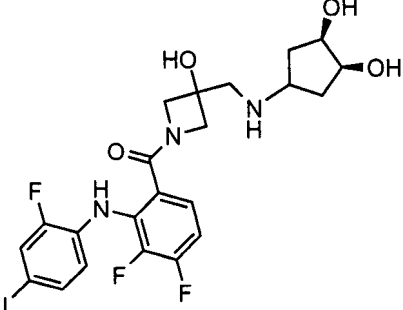
compuesto nº	estructura
216	 <chem>COc1cccc(NC2CC(O)N2C(=O)c3cc(F)c(Nc4cc(I)cc(F)c4)c(F)c3)c1</chem>
217	 <chem>OC1CCCC(NC2CC(O)N2C(=O)c3cc(F)c(Nc4cc(I)cc(F)c4)c(F)c3)c1</chem>
218	 <chem>Fc1ccc(NC2CC(O)N2C(=O)c3cc(F)c(Nc4cc(I)cc(F)c4)c(F)c3)c1</chem>
219	 <chem>c1cc2ncncc2n1CN2CC(O)N2C(=O)c3cc(F)c(Nc4cc(I)cc(F)c4)c(F)c3</chem>
220	 <chem>O[C@H]1CCCC[C@@H]1NC2CC(O)N2C(=O)c3cc(F)c(Nc4cc(I)cc(F)c4)c(F)c3</chem>

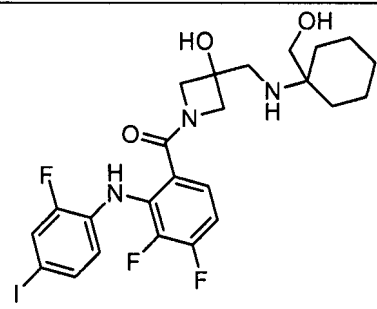
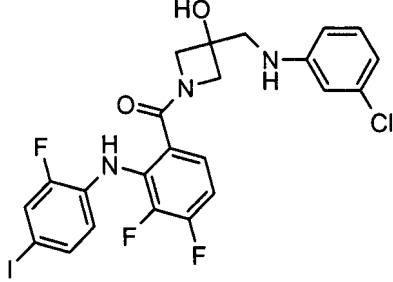
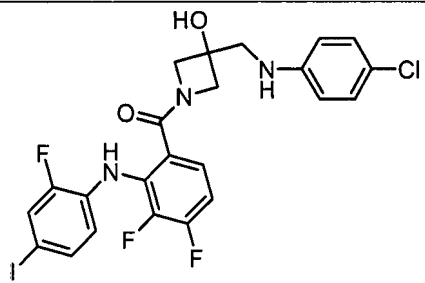
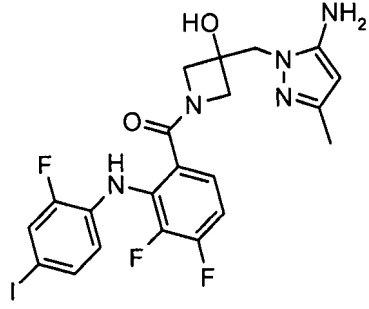
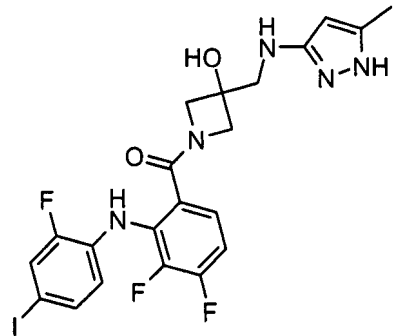
compuesto nº	estructura
221	
222	
223	
224	
225	

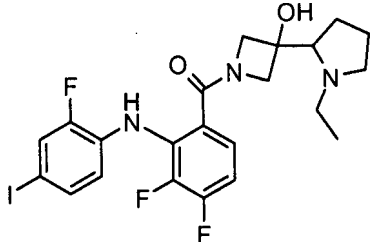
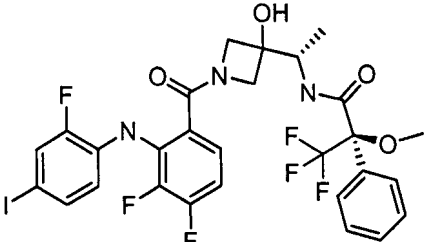
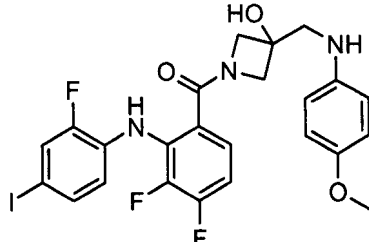
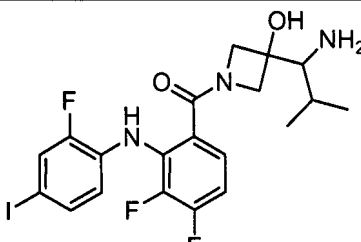
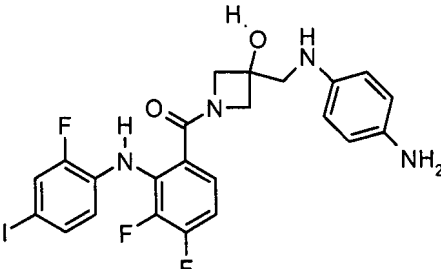
compuesto n°	estructura
226	
227	
228	
229	
230	

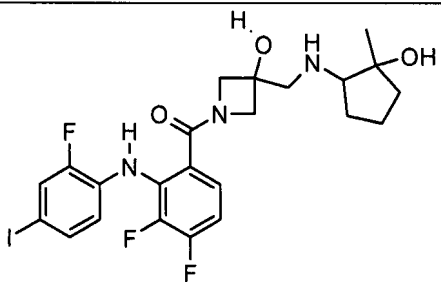
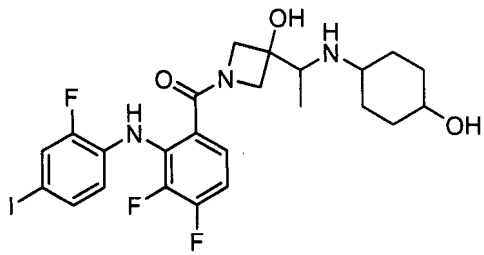
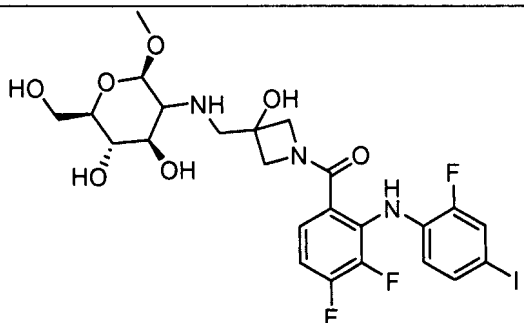
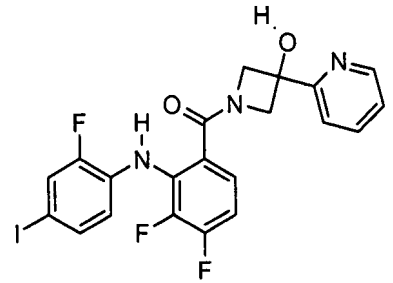
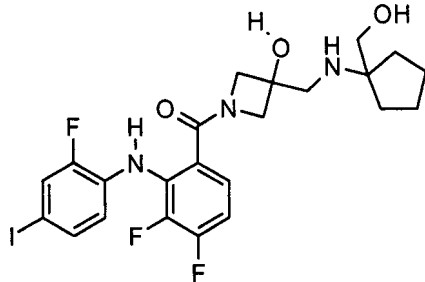
compuesto nº	estructura
231	
232	
233	
234	
235	

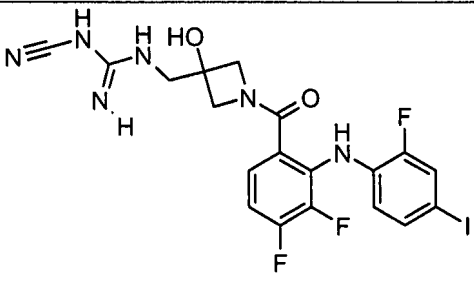
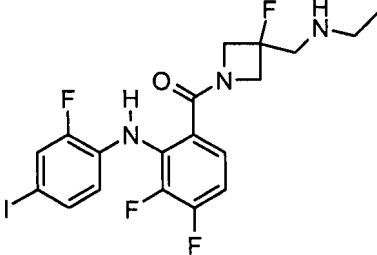
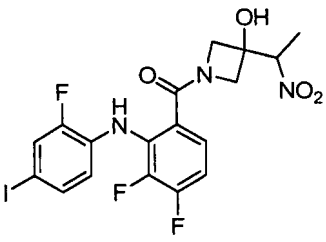
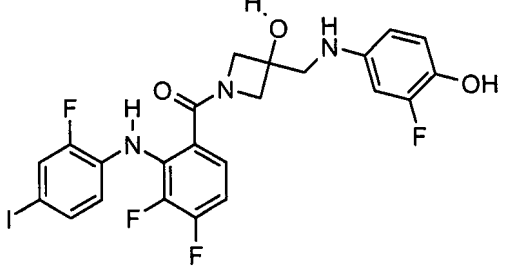
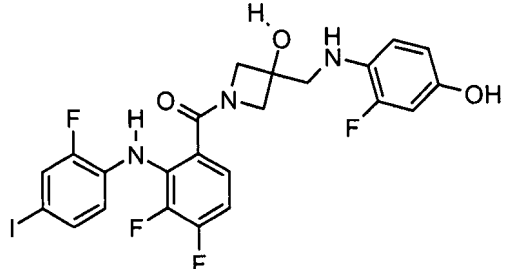
compuesto nº	estructura
236	
237	
238	
239	
240	

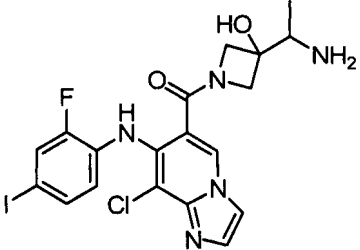
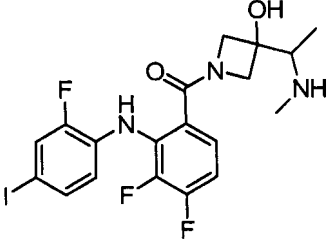
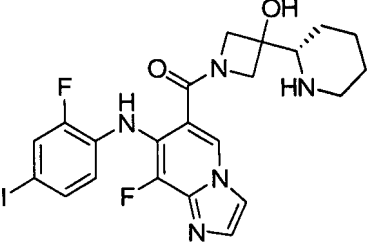
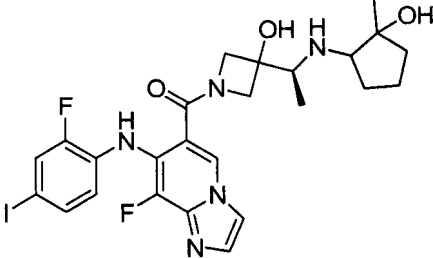
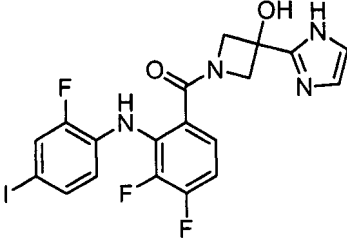
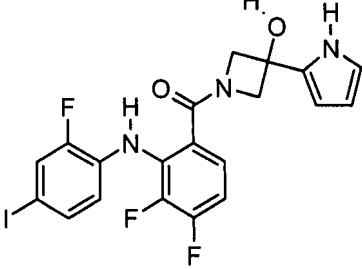
compuesto nº	estructura
241	
242	
243	
244	
245	

compuesto n°	estructura
246	
247	
248	
249	
250	

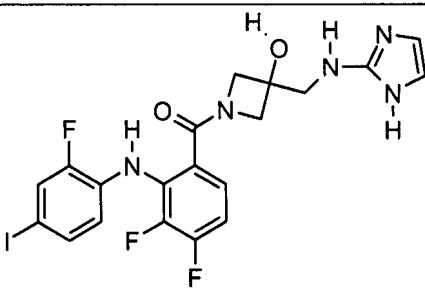
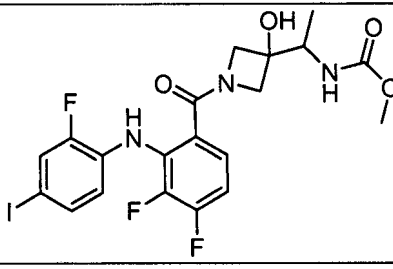
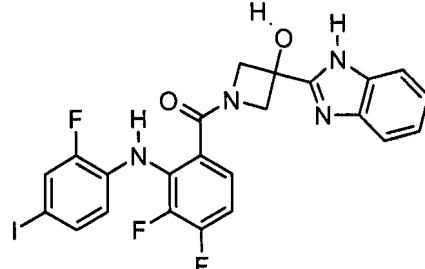
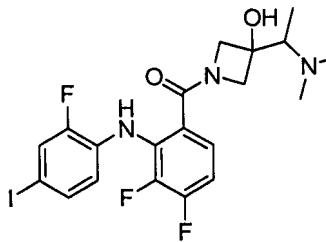
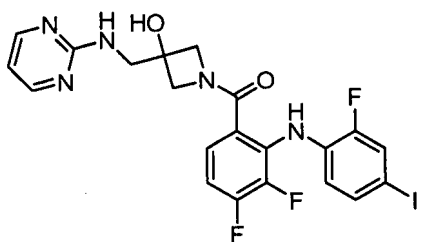
compuesto nº	estructura
251	
252	
253	
254	
255	

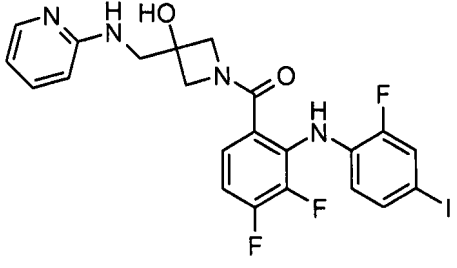
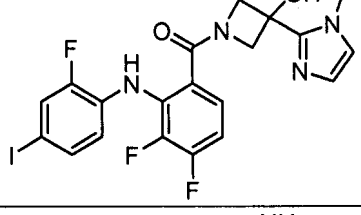
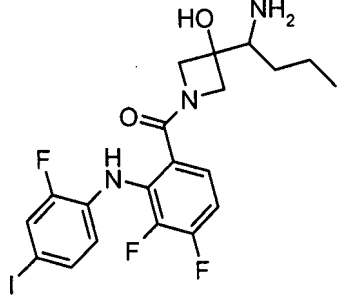
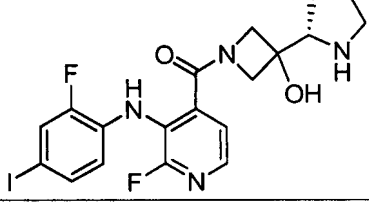
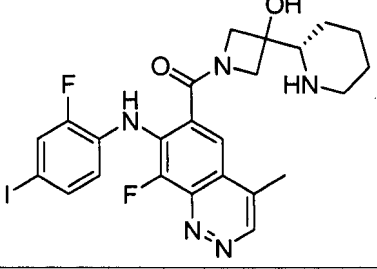
compuesto nº	estructura
256	
257	
258	
259	
260	

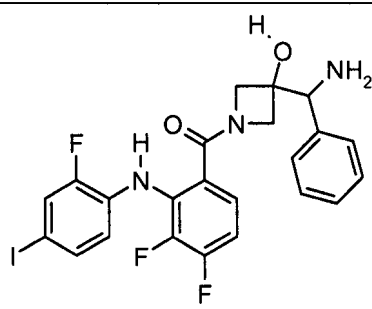
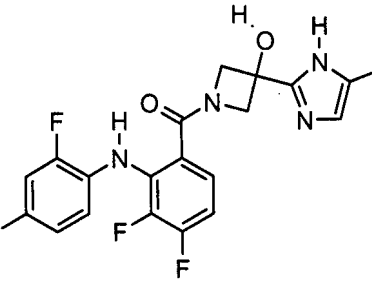
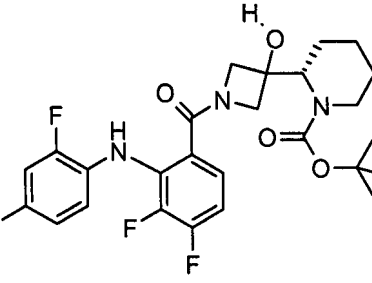
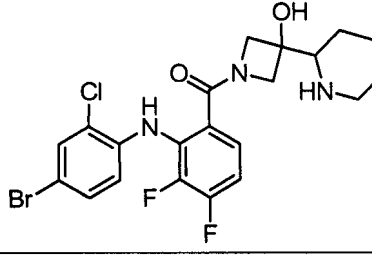
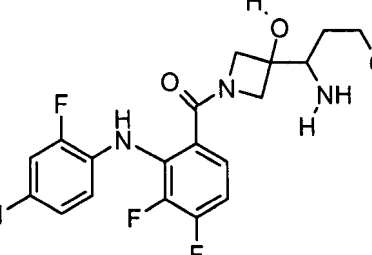
compuesto n°	estructura
261	
262	
263	
264	
265	

compuesto n°	estructura
266	
267	
268	
269	
270	
271	

compuesto nº	estructura
272	
273	
274	
275	
276	

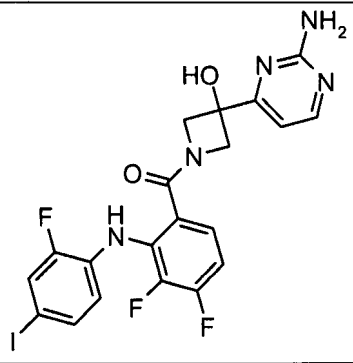
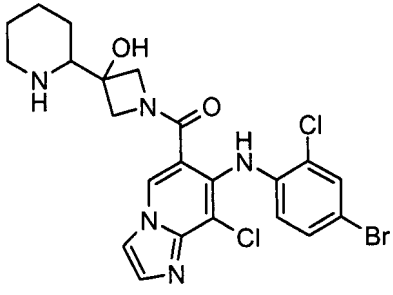
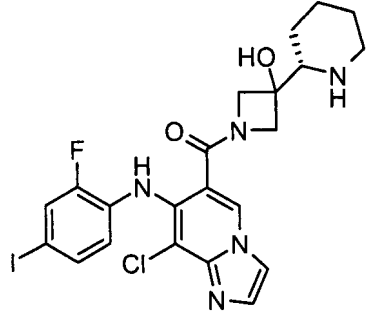
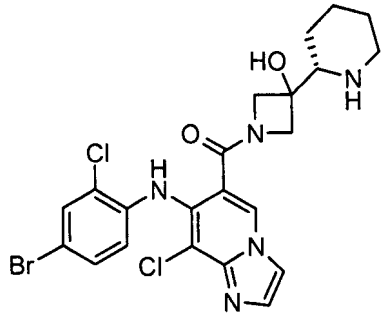
compuesto nº	estructura
277	
278	
279	
280	
281	

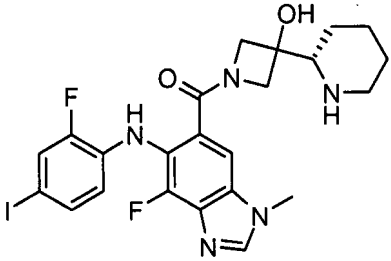
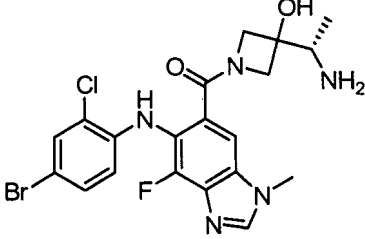
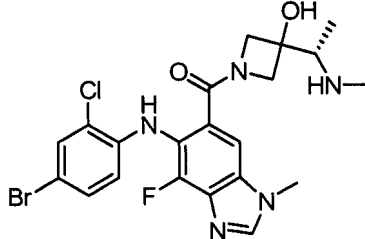
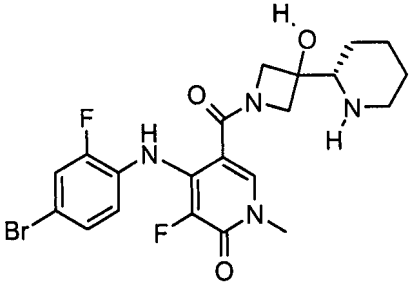
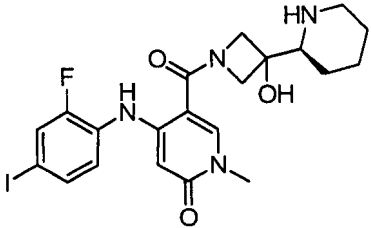
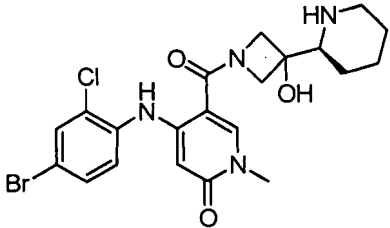
compuesto n°	estructura
282	
283	
284	
285	
286	

compuesto n°	estructura
287	
288	
289	
290	
291	

compuesto nº	estructura
292	
293	
294	
295	
296	

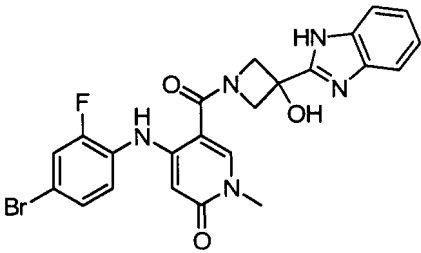
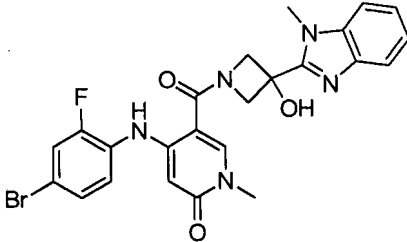
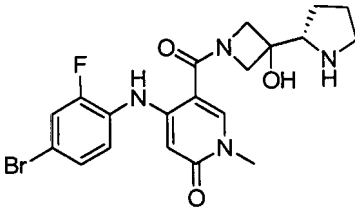
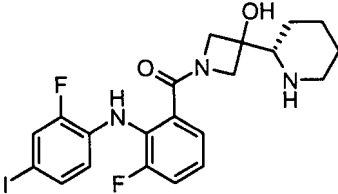
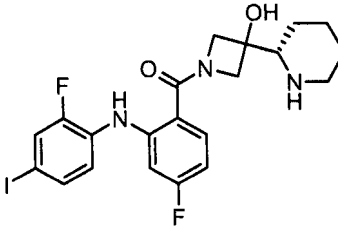
compuesto nº	estructura
297	
298	
299	
300	
301	

compuesto nº	estructura
302	
303	
304	
305	

compuesto nº	estructura
306	
307	
308	
309	
310	
311	

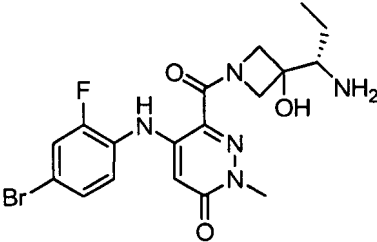
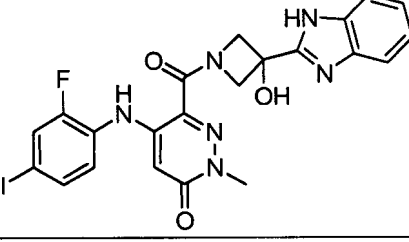
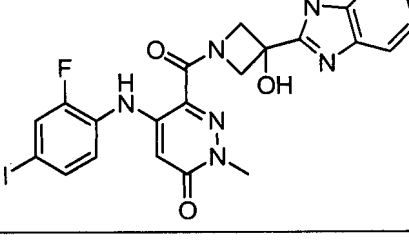
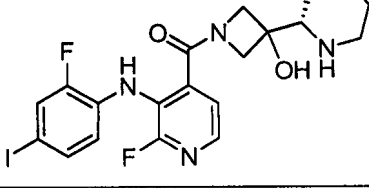
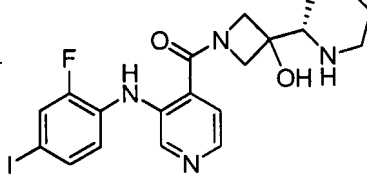
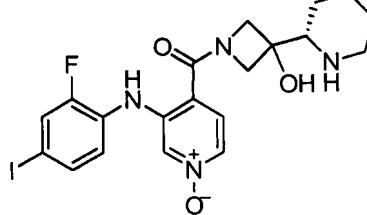
compuesto nº	estructura
312	 <chem>O[C@H]1CCCC[C@H]1[C@@H]2CCN(C2)C(=O)Nc3cc(F)c(F)cc3Nc4cc(F)c(I)cc4</chem> y
313	
314	
315	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C)C1=CC(=O)Nc2cc(F)c(I)cc2Nc3cc(F)c(I)cc3</chem>

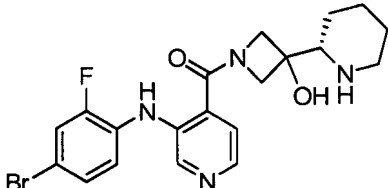
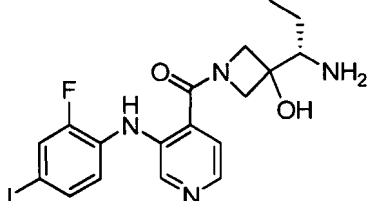
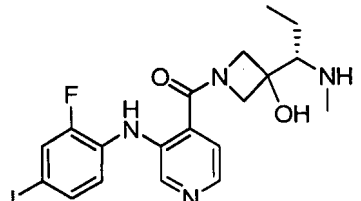
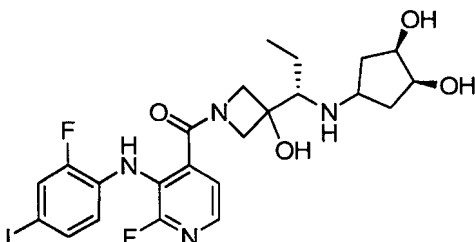
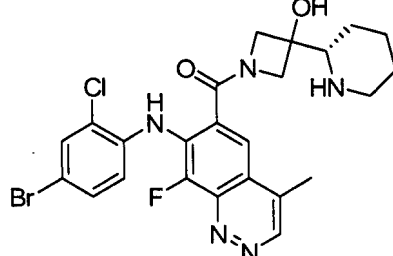
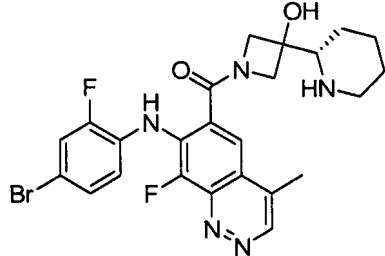
compuesto nº	estructura
316	 <chem>O[C@H]1CCCC[C@H]1[C@@H](O)C2CN(C2)C(=O)Nc3cc(F)c(I)cc3F</chem>
317	 <chem>O[C@H]1CCCC[C@@H]1[C@@H](O)C2CN(C2)C(=O)Nc3cc(F)c(I)cc3F</chem>
318	 <chem>O[C@H]1CCCC[C@@H]1[C@H](O)C2CN(C2)C(=O)Nc3cc(F)c(I)cc3F</chem>
319	 <chem>CN(C)[C@H](O)C1CN(C1)C(=O)Nc2cc(F)c(I)cc2F</chem>
320	 <chem>CN(C)[C@@H](O)C1CN(C1)C(=O)Nc2cc(F)c(I)cc2F</chem>

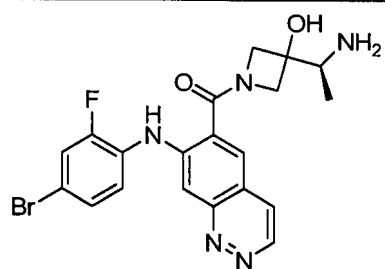
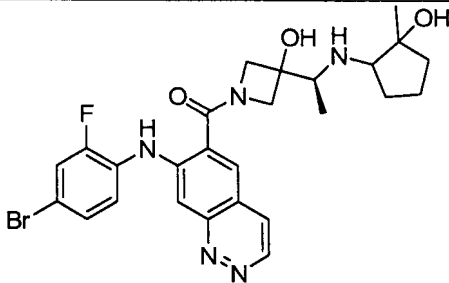
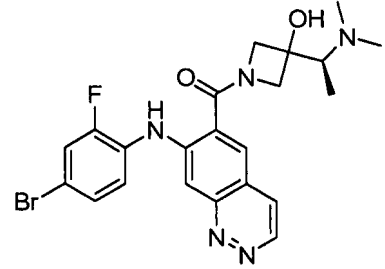
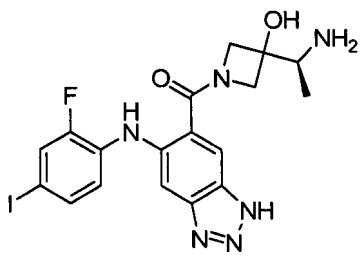
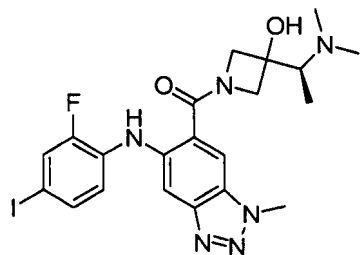
compuesto nº	estructura
321	
322	
323	
324	
325	

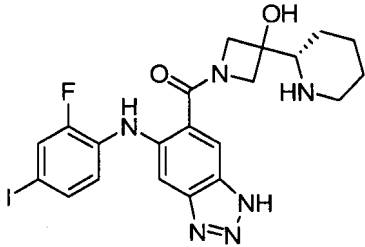
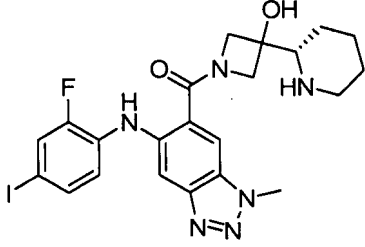
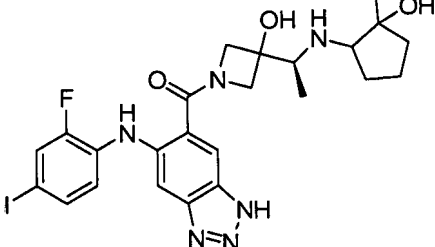
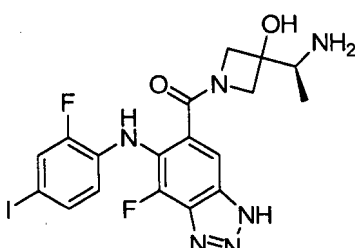
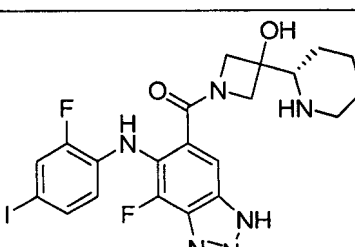
compuesto nº	estructura
326	
327	
328	
329	
330	

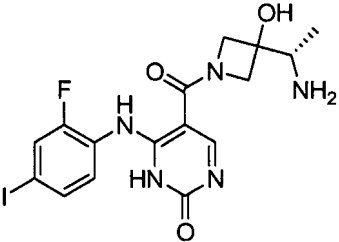
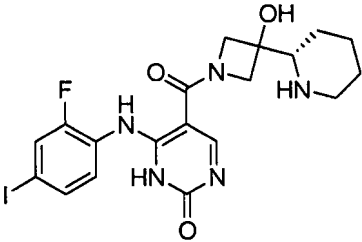
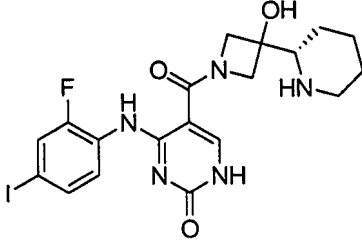
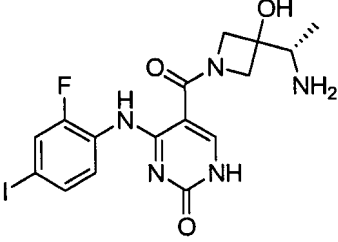
compuesto nº	estructura
331	
332	
333	
334	
335	
336	

compuesto nº	estructura
337	
338	
339	
340	
341	
342	

compuesto nº	estructura
343	
344	
345	
346	
347	
348	

compuesto nº	estructura
349	
350	
351	
352	
353	

compuesto nº	estructura
354	
355	
356	
357	
358	

compuesto nº	estructura
359	
360	
361	
362	

El estado de las mutaciones de RAS/RAF en pacientes que tienen tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos puede determinarse a partir de muestras de tejido tumoral de dichos pacientes aplicando métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. detectar la presencia o la ausencia de las mutaciones BRaf (p.ej., BRaf^{V600E}), NRas o KRas descritas previamente.

El inhibidor GDC-0941 de la PI3K y los inhibidores de la MEK, incluido el GDC-0973/XL518, de la presente invención pueden existir en formas no solvata-
das y también en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente acepta-

bles, por ejemplo agua, etanol y similares y se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

El inhibidor GDC-0941 de la PI3K y los inhibidores de la MEK, incluido el GDC-0973/XL518, de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras y todas estas formas están comprendidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautómera" indica isómeros estructurales de energías diferentes, que son interconvertibles traspasando una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones por migración de un protón, por ejemplo las isomerizaciones ceto-enólicas e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones por reorganización de algunos de los electrones del enlace.

El inhibidor GDC-0941 de la PI3K y los inhibidores de la MEK, incluido el GDC-0973/XL518, de la presente invención pueden marcarse también con isótopos radiactivos, es decir, uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tenga un peso atómico o un número másico diferente del peso atómico o del número másico diferente del peso atómico o del número másico que habitualmente se encuentra en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo concreto están contemplados, como se indica, dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse al GDC-0941 inhibidor de la PI3K y a los inhibidores de la MEK, incluido el GDC-0973/XL518, incluyen a los isótopos del hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro e yodo, por ejemplo el H^2 , H^3 , C^{11} , C^{13} , C^{14} , N^{13} , N^{15} , O^{15} , O^{17} , O^{18} , P^{32} , P^{33} , S^{35} , F^{18} , Cl^{36} , I^{123} e I^{125} . Ciertos compuestos de la presente invención marcados con isótopos (p.ej., los marcados con H^3 y C^{14}) son útiles para los ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en los tejidos. Los isótopos tritiados (H^3) y de carbono-14 (C^{14}) son útiles por su facilidad de obten-

ción y por su detectabilidad. Además, la sustitución de isótopos más pesados, por ejemplo el deuterio (H^2), puede aportar ciertas ventajas terapéuticas, resultantes de su mayor estabilidad metabólica (p.ej., vida media "in vivo" más prolongada o requisitos de dosificación reducida) y, por ello, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, por ejemplo el O^{15} , N^{13} , C^{11} y F^{18} son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos de la presente invención marcados con isótopos se obtienen por lo general sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado por isótopos.

10 El inhibidor GDC-0941 de la PI3K y los inhibidores de la MEK, incluido el GDC-0973/XL518, de la presente invención pueden administrarse en forma de composición farmacéutica que contenga el GDC-0941 y de una composición farmacéutica que contenga un inhibidor de la MEK, incluido el GDC-0973/XL518, dichas composiciones farmacéuticas contienen uno o más vehículos, lubricantes, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados ya son conocidos por los expertos e incluyen materiales del tipo hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófobos e hidrófilos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente concreto que se emplee dependerá del medio y finalidad para la que se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes se eligen en general entre los disolventes que los expertos reconocen como seguros (GRAS) para la administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, por ejemplo el agua, otros disolventes no tóxicos, que sean solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos idóneos incluyen el agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p.ej., PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las composiciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabili-

zantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes que confieren opacidad, lubricantes, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos ya conocidos que confieren una
5 presentación elegante al medicamento (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o un auxiliar para la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

Las composiciones pueden fabricarse empleando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, se disuelve la sustancia
10 farmacológica (es decir, el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto (p.ej., un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente conocido de complejación) en un disolvente apropiado, en presencia de uno o más excipientes ya descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas incluyen a las que son adecuadas
15 para las vías de administración aquí detalladas. Las composiciones pueden presentarse de modo conveniente en una forma de dosificación unitaria y pueden fabricarse por cualquier método ya conocido de la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encontrarán en general en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., 1995, Mack Publishing Co., Easton, PA. Dichos
20 métodos incluyen el paso de poner en contacto el ingrediente activo con el vehículo, que está formado por uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se fabrican poniendo en contacto de modo íntimo y uniforme al ingrediente activo y los vehículos líquidos o los vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, si fuera necesario, moldeando el producto.

25 Están también comprendidos dentro del alcance de esta invención los métodos para tratar un paciente que tenga tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con la combinación de los productos metabólicos "in vivo" del

GDC-0941 y con los inhibidores de la MEK aquí descritos, incluido el GDC-0973/XL-518, en arreglo a los regímenes descritos previamente. Tales productos pueden ser el resultado p.ej. de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, descomposición enzimática y similares, del compuesto administrado.

Ejemplos

Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los ejemplos siguientes. Sin embargo, se da por supuesto que estos ejemplos no limitan la invención y solamente se presentan para sugiere un método de puesta en práctica de la invención.

Ejemplo 1

Eficacia "in vitro" de la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 en un conjunto de líneas celulares de melanoma y NSCLC efectuando un ensayo de viabilidad CellTiterGlo de 4 días

Se emplea el Calculusyn, un programa basado en el método de Chou y Talalay (1984) de cálculo del sinergismo, para calcular el índice de combinación y, de este modo, determinar el nivel de sinergismo (figura 1). Se observa un sinergismo fuerte, indicado por valores de índice de combinación $\leq 0,3$, en la mayoría de líneas celulares de melanoma, de las cuales aprox. el 60% lleva las mutaciones oncogénicas en BRAF. El sinergismo, indicado por los valores del índice de combinación $\leq 0,7$, o un fuerte sinergismo se observa en todas las líneas celulares NSCLC menos una, de las cuales aprox. la mitad llevan mutaciones oncogénicas en KRAS.

Ejemplo 2

El GDC-0973 y el GDC-0941 como agentes terapéuticos para los modelos de xenograft NCI-H2122 (NSCLC, KRAS^{G12C}, PI3K/PTEN WT) y A2058 (melanoma, BRAF^{V600E}, PTEN^{null})

Los dos modelos presentan una sensibilidad moderada al GDC-0973 o al GDC-0941 cuando se emplean como agentes individuales; sin embargo, ninguno de ellos tiene una sensibilidad exquisita para ninguno de los fármacos tomados por separado, que se traduce en un retraso del crecimiento tumoral, pero no en la estasis o regresión. Por lo tanto, la actividad sobre el mecanismo tanto de la MEK como de la PI3K es evidente en cada modelo, lo cual los convierte en modelos relevantes para comprobar las combinaciones de los inhibidores de la MEK y de la PI3K.

Se tratan los animales que llevan tumores NCI-H2122 con el GDC-0973 (5 mg/kg, una vez al día), GDC-0941 (50 mg/kg, una vez al día) o la combinación. Los tumores NCI-H2122 presentan sensibilidad al agente individual GDC-0973 con una inhibición del crecimiento tumoral (TGI, por comparación con el control, al que solo se administra el vehículo) del 57% en el grupo que recibe 5 mg/kg una vez al día (figura 2). De igual manera, los tumores NCI-H2122 son también sensibles al agente individual GDC-0941 con una TGI del 73% en el grupo que recibe 30 mg/kg (figura 2). La combinación del GDC-0973 y el GDC-0941 tiene como resultado una mejora acusada de la eficacia tanto con respecto a un agente individual en los dos niveles de dosis, que tiene como resultado una TGI del 98 % o la estasis del tumor (figura 2). Los tests t de Student que comparan las dosis moderadas del GDC-0973 o del GDC-0941 con la combinación de los dos agentes ponen de manifiesto que el efecto antitumoral es estadísticamente significativo (test t de Student, $p = 0,032$, $p = 0,046$, respectivamente, en el día 21; figura 2). El GDC-0973 y el GDC-0941 se toleran bien cuando se administran solos y también en combinación, incluso a dosis elevadas del GDC-0973 de 10 mg/kg, una vez al día junto con GDC-0941 en una dosis de 100 mg/kg una vez al día (datos no representados). Estos datos indican que el GDC-0973 y el GDC-0941 tienen un impacto significativo en el crecimiento tumoral en el modelo de xenograft

NCI-H2122 NSCLC cuando se emplean en combinación.

Ejemplo 3

Dosis moderadas y elevadas del GDC-0973 (6 y 10 mg/kg, al día) y GDC-0941 (30 y 100 mg/kg, al día) así como combinaciones de las dosis bajas y elevadas en los animales que llevan el tumor A2058

De modo similar al NCI-H2122, los tumores A2058 presentan también una sensibilidad moderada al agente individual GDC-0973 con TGIs de 41% para 6 mg/kg y de 62% para 10 mg/kg (figura 3A y B, respectivamente). De igual manera, los tumores A2058 son moderadamente sensibles al agente individual GDC-0941 con TGIs de 18% para 30 mg/kg y de 56% para 100 mg/kg (figura 3A y B, respectivamente). La combinación de GDC-0973 y GDC-0941 tiene como resultado una mejora acusada de la eficacia con respecto a cada agente individual, que se traduce en una mejora de hasta el 69% de la TGI para dosis bajas y del 90% de la TGI para dosis elevadas, acercándose a la estasis tumoral (figura 3A y B, respectivamente). Los tests t de Student que comparan las dosis moderadas del GDC-0973 o del GDC-0941 con la combinación de los dos agentes ponen de manifiesto que el efecto antitumoral es estadísticamente significativo ($p = 0,048$, $p = 0,008$, respectivamente, el día 17). De modo similar, la comparación de las dosis elevadas del GDC-0973 o del GDC-0941 con la combinación pone de manifiesto una diferencia significativa (test t de Student, $p = 0,001$, $p = 0,004$, respectivamente, en el día 17). La combinación del GDC-0973 con el GDC-0941 no produce efectos adversos obvios en los ratones.

Ejemplo 4

Tratamiento de animales que llevan tumores FaDu (HNSCC) con el agente individual GDC-0973 o el GDC-0941 o con la combinación de ambos

Los tumores FaDu presentan una sensibilidad moderada al agente individual GDC-0973 para 5 mg/kg al día, con una inhibición porcentual del crecimiento

tumoral (%TGI) del 41 % (figura 4A). De modo similar, los tumores FaDu presentan una sensibilidad moderada al GDC-0941 para 100 mg/kg con una %TGI del 33% (figura 4A). La combinación del GDC-0973 y el GDC-0941 para las mismas dosis se traduce en una mejora acusada de la eficacia con respecto a cada uno
5 de los agentes individuales, lo cual se traduce en una mejora de la %TGI que llega hasta el 96% TGI (figura 4A). La eficacia mejorada de la combinación es estadísticamente significativa con respecto al agente individual GDC-0973 y el GDC-0941 ($p = 0,0281$ y $p = 0,0034$, respectivamente, en el día 18).

Ejemplo 5

10 Tratamiento de animales que llevan tumores SKOV-3 (ovarios) con cada uno de los agentes individuales GDC-0973 (10 mg/kg al día) o GDC-0941 (100 mg/kg al día) o con la combinación de ambos

Los tumores SKOV-3 presentan una respuesta moderada al GDC-0941 en una dosis de 100 mg/kg con una %TGI del 51% (figura 4B). La combinación del
15 GDC-0973 y el GDC-0941 en estas mismas dosis se traduce en una mejora notable de la eficacia con respecto a cada uno de los agentes individuales, que se pone de manifiesto en una mejora de la %TGI hasta el 91% de la TGI (figura 4B). La eficacia mejorada de la combinación es estadísticamente significativa con respecto a cada agente individual GDC-0973 y GDC-0941 ($p = 0,0017$ y $p =$
20 $0,0283$, respectivamente, en el día 22).

Ejemplo 6

Tratamiento de animales que llevan tumores MOLM-16 (AML) con cada uno de los agentes individuales GDC-0973 o GDC-0941 o con la combinación de
ambos

25 Los tumores MOLM-16 presentan sensibilidad al agente individual GDC-0973 en una dosis de 10 mg/kg al día, con una inhibición porcentual del crecimiento tumoral (%TGI) del 57% (figura 5). De modo similar, los tumores

MOLM-16 presentan una respuesta moderada al GDC-0941 en una dosis de 100 mg/kg con una %TGI del 40% (figura 5). La combinación de GDC-0973 y GDC-0941 en las mismas dosis se traduce en una mejora acusada de la eficacia con respecto a cada agente individual, que se pone de manifiesto en una mejora de la %TGI hasta el 96% de TGI (figura 5). La eficacia mejorada de la combinación es estadísticamente significativa con respecto a cada agente individual GDC-0973 y GDC-0941 ($p = 0,0381$ y $p = 0,0158$, respectivamente, el día 11).

Ejemplo 7

Estudio de seguridad y tolerabilidad del GDC-0973 y del GDC-0941 administrados en combinación en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos

En este estudio se administran por vía oral una dosis diaria del GDC-0973 (cápsulas de 5 mg o 25 mg) y del GDC-0941 (cápsulas de 15 mg o 50 mg) en combinación, durante 21 días, a los que siguen 7 días sin administración de fármaco, a pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que son RAS/RAF de tipo salvaje, mutante o desconocido. Se obtienen muestras archivadas de los tumores de todos los pacientes para confirmar o determinar el estado de mutación del BRAF, NRAS o KRAS y la mutación de la PI3K/amplificación de la PI3K/estado de la proteína PTEN. Todos los pacientes tienen la generación de una serie de imágenes FDG-PET como marcadores PD y un diagnóstico temprano potencial de la actividad anti-tumoral. El tratamiento se continúa durante incluso 1 año o hasta que se alcance el criterio de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o cualquier otro criterio para la interrupción. La administración concurrente del GDC-0973 y el GDC-0941 se realiza una vez al día durante 21 días consecutivos dentro de un ciclo de 28 días con arreglo a uno de los siguientes esquemas de dosificación representados en las figuras 6a y 6b.

Los regímenes de dosificación alternativos pueden ser de 14 días de

administración combinada del GDC-0973 y el GDC-0941 seguidos por otros 14 sin ninguno de GDC-0973 y GDC-0941 o regímenes de dosificación intermitentes (por ejemplo cada 2 días o cada 4 días). En las tablas 1-A y 1-B se representan los regímenes de tratamiento alternativos para la administración oral concurrente
5 del GDC-0973 y el GDC-0941.

Se integran pacientes adicionales que sufren tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos mutantes de RAS/RAF, que no hayan recibido más de cuatro terapias sistémicas previa (para su cáncer localmente avanzado o metastásico), para acumular datos adicionales de seguridad, PK y PD en uno de
10 los regímenes de tratamiento de las tablas 1-A y 1-B y los esquemas de dosificación de las figuras 6a y 6b. Se recogen de todos los pacientes muestras de biopsia del tumor antes y después del tratamiento para los análisis de biomarcadores PD. Todos los pacientes tienen la generación de una serie de imágenes FDG-PET como marcadores PD y un diagnóstico temprano potencial
15 de la actividad anti-tumoral. El estado de las mutaciones se determina de modo retrospectivo a partir de la recogida obligatoria de muestras de tejido tumoral para

archivo Tabla 1-A régimen de tratamiento			Tabla 1-B régimen de tratamiento		
Grupo	GDC-0973	GDC-0941	Grupo	GDC-0973	GDC-0941
1	20 mg	80 mg			
2	20 mg	100 mg	2a	20 mg	130 mg
3	40 mg	80 mg	3a	60 mg	80 mg
4	40 mg	100 mg			
5	40 mg	130 mg	5a	40 mg	180 mg
6	60 mg	100 mg			
7	60 mg	130 mg	7a	60 mg	180 mg

Se evalúa el estado de la enfermedad empleando los Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Therasse y col., New guidelines to evalua-

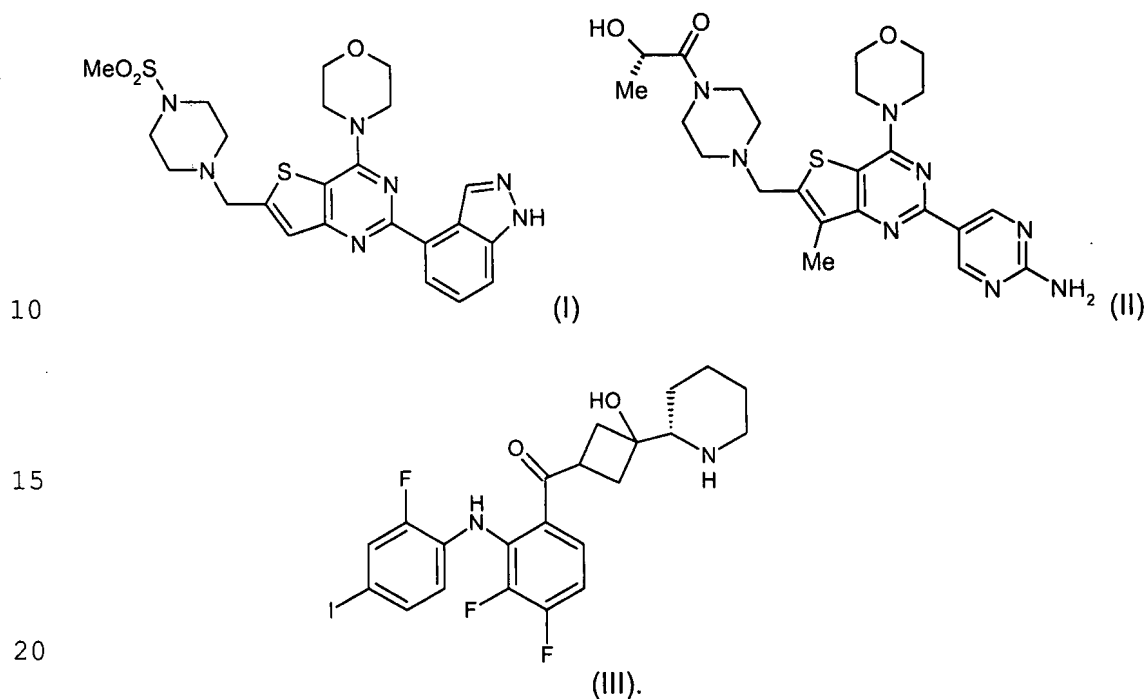
te the response to treatment in solid tumors; J. Natl. Cancer Inst. 92, 205-16, 2000). El estado del tumor se divide en categorías como son la respuesta completa, la respuesta parcial, la enfermedad estable o la enfermedad progresiva, según los RECIST. Se confirma la respuesta objetiva por examen físico repetido o la
5 evaluación por la imagen ≥ 4 semanas después de la documentación inicial, según los RECIST.

La anterior descripción se considera meramente ilustrativa de los principios de la invención. Además, dado que los expertos verán fácilmente las numerosas modificaciones y cambios que pueden introducirse, no se desea limitar
10 la invención a la construcción y proceso exactos indicados que se han descrito anteriormente. Por consiguiente, se considera que todas las modificaciones y equivalentes adecuados están incluidos del alcance de la presente invención.

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
BAJO ARTICULO 34
PCT**

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido localmente avanzado o metastásico que consiste en administrar una combinación terapéutica, en forma de formulación combinada o alternada, a un mamífero, dicha combinación terapéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I o II y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula III.



2. El método de la reivindicación 1, en el que dicha combinación terapéutica contiene los compuestos I y III.
3. El método de la reivindicación 1, en el que dicha combinación terapéutica contiene los compuestos II y III.

4. El método según la reivindicación 1, en el que se administran a dicho paciente de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del compuesto I o II y 20 mg, 40 mg o 60 mg del compuesto III.

5 El método de la reivindicación 1, en el que se administra a dicho paciente un compuesto de la fórmula I o II en combinación con un compuesto de la fórmula III, dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días, en el que se administran a dicho paciente tanto el compuesto de fórmula I o II como el compuesto de fórmula III durante 21 días consecutivos y no se le administran los compuestos de las fórmulas I, II ni III durante los 7 días siguientes consecutivos.

10 6. El método de la reivindicación 1, en el que se administra a dicho paciente un compuesto de la fórmula I o II en combinación con un compuesto de la fórmula III, dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días, en el que se administran a dicho paciente tanto el compuesto de fórmula I o II como el compuesto de fórmula III durante 14 días consecutivos y no se le administran los compuestos de las fórmulas I, II ni III durante 14 días siguientes consecutivos.

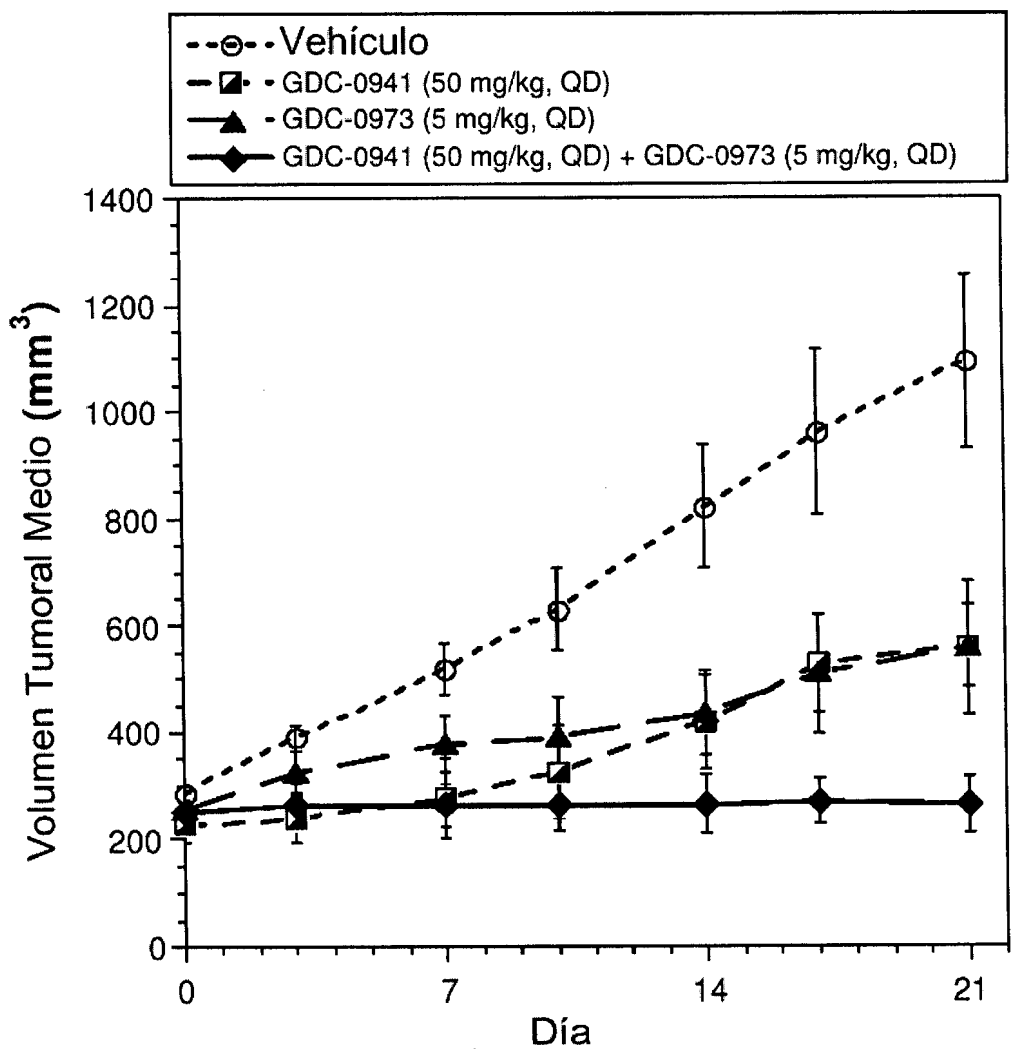
15 7. El uso de un compuesto de la fórmula I o II según la reivindicación 1 en combinación con un compuesto de la fórmula III según la reivindicación 1 para el tratamiento de de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.

1



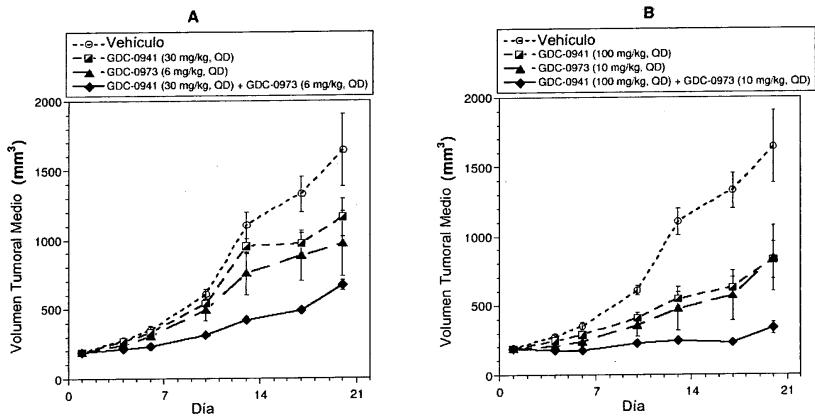
10

Figura 2
Combinación del GDC-0973 y el GDC-0941 en el modelo de xenograft (injerto ajeno) mutante de NCI-H2122 (NSCLC, K-Ras^{G12C})



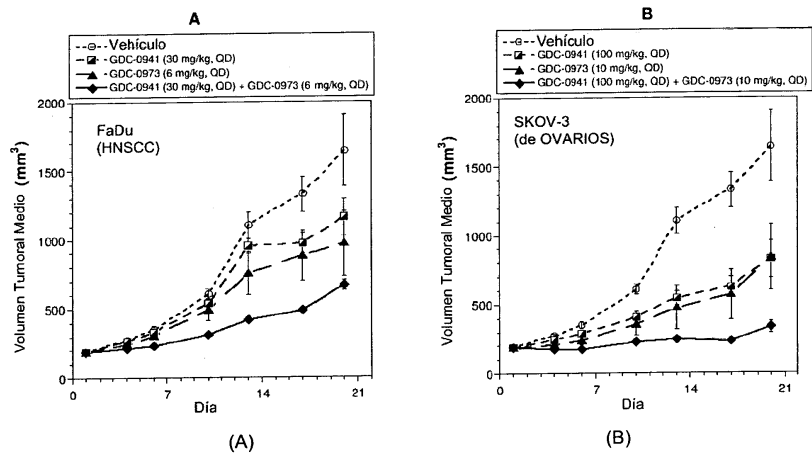
5 Se inoculan células NCI-H2122 (10×10^6 en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) + Matrigel) a ratones sin pelo (nu/nu) se deja que los tumores se desarrollen hasta alcanzar un volumen promedio de $\sim 240 \text{ mm}^3$. Entonces se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos, líneas discontinuas pequeñas, $n = 10$), el GDC-0941 (50 mg/kg, una vez al día, oral; casillas semillenas, líneas discontinuas, $n = 5$), el GDC-0973 (5 mg/kg, una vez al día, oral; triángulos llenos, líneas discontinuas grandes, $n = 5$), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos, líneas continuas, $n = 5$). La medición de los tumores de los animales con un pie de rey y la operación de pesarlos se realizan cada 3-4 días a lo largo del estudio, se calculan los volúmenes tumorales con la fórmula $(TV = [L \times (W^2)]/2)$ y se representan gráficamente $\pm$ la desviación estándar (SEM). Se calcula la inhibición porcentual de la inhibición tumoral comparando la superficie comprendida debajo de la curva (AUC) de cada grupo de tratamiento con la del grupo de control tratado solamente con el vehículo. Se calculan los tests t de Student en base a los datos del día 21 para determinar la significancia del valor p.

Figura 3
Combinación del GDC-0973 y el GDC-0941 en el modelo de xenograft mutante de A2058
(melanoma, B-Raf^{V600E}, PTEN^{null})



Se inoculan células A2058 (10×10^6 en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) + Matrigel) a ratones sin pelo (nu/nu) y se deja que los tumores se desarrollen hasta alcanzar un volumen promedio de $\sim 190 \text{ mm}^3$. (A) Entonces se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos, líneas discontinuas pequeñas, $n = 7$), GDC-0941 (30 mg/kg, una vez al día, vía oral; casillas semillenas, líneas discontinuas, $n = 7$), GDC-0973 (6 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos, líneas discontinuas grandes, $n = 7$), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos, líneas continuas, $n = 7$). (B) Entonces se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos, líneas discontinuas pequeñas, $n = 7$), GDC-0941 (100 mg/kg, una vez al día, vía oral; casillas semillenas, líneas discontinuas, $n = 7$), GDC-0973 (10 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos, líneas discontinuas grandes, $n = 7$), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos, líneas continuas, $n = 7$). La medición de los tumores de los animales con un pie de rey y la operación de pesarlos se realizan cada 3-4 días a lo largo del estudio, se calculan los volúmenes tumorales con la fórmula $(TV = [L \times (W^2)]/2)$ y se representan gráficamente $\pm$ la desviación estándar (SEM). Se calcula la inhibición porcentual de la inhibición tumoral comparando la superficie comprendida debajo de la curva (AUC) de cada grupo de tratamiento con la del grupo de control tratado solamente con el vehículo. Se calculan los tests t de Student en base a los datos del día 21 para determinar la significancia del valor p .

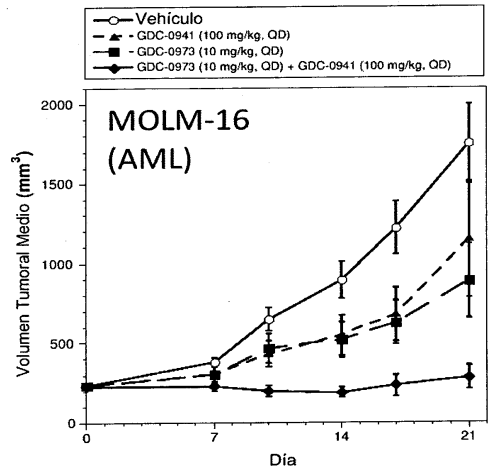
Figura 4



Se inoculan células que llevan el tumor FaDu (A) o SKOV-3 (B) a ratones sin pelo (nu/nu) y se deja que los tumores se desarro-
llen hasta alcanzar un volumen medio de ~190 mm³. (A) Entonces se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abier-
tos), GDC-0941 (100 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos), GDC-973 (5 mg/kg, una vez al día, vía oral; cuadrados
5 llenos), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos, líneas continuas, n = 7). (B) el modelo de xenograft SKOV-4
(cáncer de ovarios). Se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos), GDC-0941 (100 mg/kg, una vez al día, vía
oral; triángulos llenos), GDC-0973 (10 mg/kg, una vez al día, vía oral; cuadrados llenos), o la combinación de GDC-0941 y GDC-
10 0973 (rombos llenos).

124

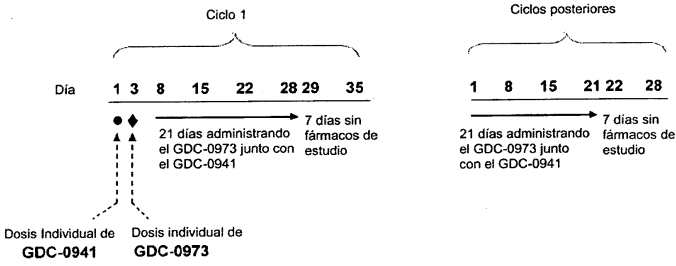
Figura 5



Se inoculan células que llevan el MOLM-16 y ratones sin pelo (nu/nu) y se deja que los tumores se desarrollen hasta alcanzar un volumen promedio de ~190 mm³. (A) Entonces se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos)), GDC-0941 (100 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos), GDC-973 (10 mg/kg, una vez al día, vía oral; cuadrados llenos), o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos, líneas continuas, n = 7). (B) el modelo de xenograft de MX-1 (cáncer de mama negativo triple). Entonces se inicia el tratamiento dosificando el vehículo (círculos abiertos)), GDC-0941 (100 mg/kg, una vez al día, vía oral; triángulos llenos), GDC-0973 (5 mg/kg, una vez al día, vía oral; cuadrados llenos) o la combinación de GDC-0941 y GDC-0973 (rombos llenos).

Figura 6ª
(esquema de dosificación para los grupos 1-3 solamente)

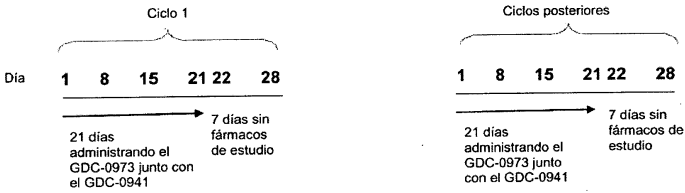
5



10

Figura 6b (esquema de dosificación para otros)

5



10

127

COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR DE PI3K Y UN INHIBIDOR DE MEK

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

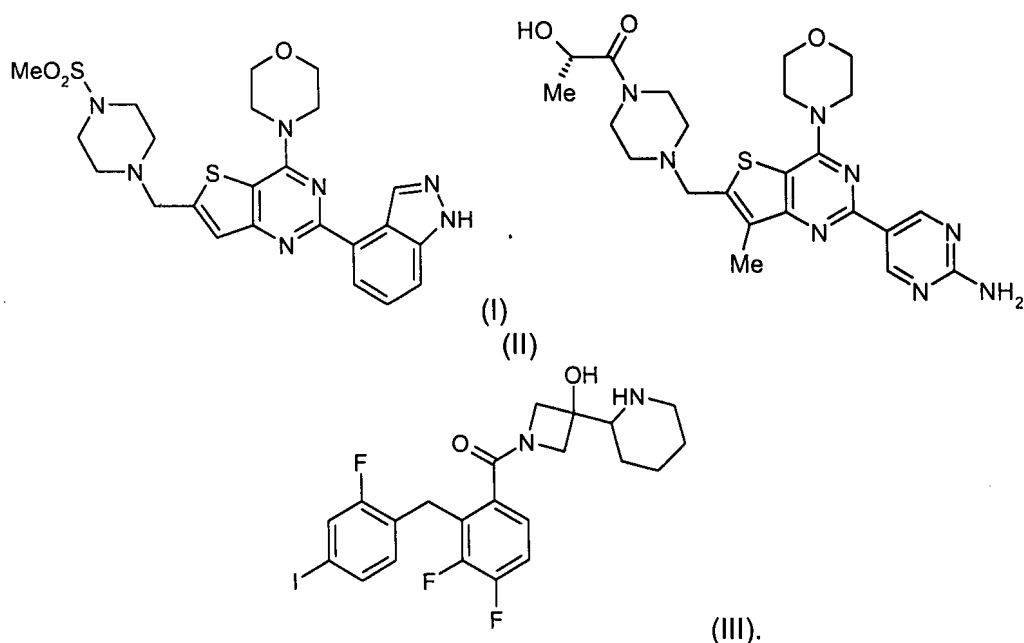
La invención se refiere a métodos para tratar un paciente que tiene tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con una combinación de un inhibidor de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI 3-quinasa o PI3K) y un inhibidor de proteína-quinasa-quinasa activada con mitógeno (MEK) aquí descritos.

SECTOR: Composiciones medicinales que comprenden agentes activos orgánicos para el tratamiento de tumores.

**TRADUCCIÓN CAPÍTULO REIVINDICATORIO
COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN
FASE INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido localmente avanzado o metastásico que consiste en administrar una combinación terapéutica, en forma de formulación combinada o alternada, a un mamífero, dicha combinación terapéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I o II y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula III.



2. El método de la reivindicación 1, en el que dicha combinación terapéutica contiene los compuestos I y III.

3. El método de la reivindicación 1, en el que dicha combinación terapéutica contiene los compuestos II y III.

4. El método según la reivindicación 1, en el que se administran a dicho paciente de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del compuesto I o II y 20 mg, 40 mg o 60 mg del compuesto III.

5. El método de la reivindicación 1, en el que se administra a dicho paciente un compuesto de la fórmula I o II en combinación con un compuesto de la fórmula III, dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días, en el que se administran a dicho paciente tanto el compuesto de fórmula I o II como el compuesto de fórmula III durante 21 días consecutivos y no se le administran los compuestos de las fórmulas I, II ni III durante los 7 días siguientes consecutivos.

6. El método de la reivindicación 1, en el que se administra a dicho paciente un compuesto de la fórmula I o II en combinación con un compuesto de la fórmula III, dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días, en el que se administran a dicho paciente tanto el compuesto de fórmula I o II como el compuesto de fórmula III durante 14 días consecutivos y no se le administran los compuestos de las fórmulas I, II ni III durante 14 días siguientes consecutivos.

7. El uso de un compuesto de la fórmula I o II según la reivindicación 1 en combinación con un compuesto de la fórmula III según la reivindicación 1 para el tratamiento de de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.

8. La invención tal como se ha descrito.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 20-04-12	
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/445			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): BELVIN, Marcia; CHAN, Iris, T.; FRIEDMAN, Lori; HOEFLICH, Klaus, P.; PRESCOTT, John y WALLIN, Jeffrey.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/250,852	12-10-09	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12-05-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12-05-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 11-10-10		No. publicación: WO 2011/054620 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2010/065149			
(54) Título: COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR DE PI3K Y UN INHIBIDOR DE MEK.			



(43) International Publication Date
12 May 2011 (12.05.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/054620 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/445 (2006.01) *A61K 35/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(74) Agent: SAUER, Frank; F. Hoffmann-La Roche AG,
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/065149

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
11 October 2010 (11.10.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/250,852 12 October 2009 (12.10.2009) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BELVIN, Marcia [US/US]; 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, CA 94080 (US). CHAN, Iris, T. [US/US]; 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, CA 94080 (US). FRIEDMAN, Lori [US/US]; 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, CA 94080 (US). HOFELICH, Klaus, P. [CA/US]; 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, CA 94080 (US). PRESCOTT, John [US/US]; 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, CA 94080 (US). WALLIN, Jeffrey [US/US]; 1 DNA Way, MS49, South San Francisco, CA 94080 (US).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))



WO 2011/054620 A1

(54) Title: COMBINATIONS OF A PI3K INHIBITOR AND A MEK INHIBITOR

(57) Abstract: The invention relates to methods of treating a patient with locally advanced or metastatic solid tumors with a combination of an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3-kinase or PI3K) and an inhibitor of mitogen activated protein kinase (MEK) described herein.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 26830 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/065149	International filing date (day/month/year) 11/10/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/10/2009
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/065149

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/445 A61K31/5377 A61K35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/129161 A2 (PIRAMED LIMITED) 15 November 2007 (2007-11-15) the whole document	1-8
X	WO 2008/070740 A1 (PIRAMED LTD [GB]; GENENTECH INC [US]; BAYLISS TRACY [GB]; CHUCKOWREE I) 12 June 2008 (2008-06-12) page 60	1-8
A	WO 2007/044515 A1 (EXELIXIS INC [US]; AAY NAING [US]; ANAND NEEL KUMAR [US]; BOWLES OWEN) 19 April 2007 (2007-04-19) page 76	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November 2010

Date of mailing of the international search report

30/11/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albayrak, Timur

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/065149

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007129161 A2	15-11-2007	AR 060631 A1	02-07-2008
		AT 471940 T	15-07-2010
		AU 2007246793 A1	15-11-2007
		CA 2650303 A1	15-11-2007
		CN 101472930 A	01-07-2009
		DK 2024372 T3	20-09-2010
		EC SP088913 A	30-12-2008
		EP 2246354 A1	03-11-2010
		ES 2347187 T3	26-10-2010
		HK 1127477 A1	22-10-2010
		HR 20100446 T1	30-09-2010
		JP 2009534461 T	24-09-2009
		KR 20090021156 A	27-02-2009
		PT 2024372 E	16-09-2010
		RU 2008145663 A	20-06-2010
		US 2008076768 A1	27-03-2008
		ZA 200809967 A	26-08-2009
WO 2008070740 A1	12-06-2008	AR 064155 A1	18-03-2009
		AU 2007329352 A1	12-06-2008
		CA 2671782 A1	12-06-2008
		CL 35202007 A1	22-08-2008
		EC SP099496 A	29-09-2009
		EP 2114949 A1	11-11-2009
		JP 2010512338 T	22-04-2010
		US 2008242665 A1	02-10-2008
WO 2007044515 A1	19-04-2007	AU 2006302415 A1	19-04-2007
		CA 2622755 A1	19-04-2007
		EA 200801041 A1	27-02-2009
		EP 1934174 A1	25-06-2008
		JP 2009511490 T	19-03-2009
		KR 20080050601 A	09-06-2008
		US 2010249096 A1	30-09-2010
		US 2009156576 A1	18-06-2009

Copy to GNE

PATENT COOPERATION TREATY

18.12/5

16.3.12 5

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINING AUTHORITY
(PCT Rule 66)

To: Sauer, Frank F. Hoffmann-La Roche AG Patent Department Grenzacherstrasse 124 4070 Basel SUISSE		Date of mailing (day/month/year) 16.01.2012
Applicant's or agent's file reference 26830 WO: 4376		REPLY DUE within 2 month(s) from the above date of mailing
International application No. PCT/EP2010/065149	International filing date (day/month/year) 11.10.2010	Priority date (day/month/year) 12.10.2009
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. A61K31/445		
Applicant F. Hoffmann-La Roche AG		

1. ☒ The written opinion established by the International Searching Authority:
☐ is ☒ is not
considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:
☒ Box No. I Basis of the opinion
☐ Box No. II Priority
☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No. IV Lack of unity of invention
☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐ Box No. VI Certain documents cited
☐ Box No. VII Certain defects in the international application
☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(e).
How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.
Also: For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6. For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary report on patentability (Chapter II of the PCT) must be established according to Rule 69.2 is: 12.02.2012

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Albayrak, Timur Telephone No. +49 89 2399-7549
---	---



WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2010/065149

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into ,
which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements of the international application, this opinion has been established on the basis of
(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article
14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, Pages

1-100 as originally filed

Claims, Numbers

1-7 filed with the letter of

04-01-2011

Drawings, Sheets

1/7-7/7 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☒ the claims, Nos. 8
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):

4. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments listed below had not been made, since
either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a
letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental
Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized
by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 66.1(d-bis)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into
account in drawing up this opinion (Rule 45bis.8(b) and (c)).

138
140

Box No. V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-7</u>
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations:

see separate sheet

Claims 1-7 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item V

- 1 The amendment filed with the letter dated 04.01.2011 introduces subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT. The amendment concerned the compound of formula (III) in the claims.

The Applicant has argued that the compound of formula (III) in the claims as filed was an obvious mistake and that incorporation of compound 28 of table 1 is an obvious correction of this error. The Applicant moreover has pointed to page 2, line 27 to page 3, line 4 as a basis for this amendment.

Page 2 line 27 to page 3 line 4 indeed discloses the chemical name of compound (III) as amended but from this disclosure it is not derivable that the "correction" that has been carried out is such that would have been immediately clear as being the thing the Applicant could have meant. On the contrary, it could equally have been argued that the chemical name on page 4 lines 2-3 was an error and a correction justified by pointing to either to compound (III) of the claims as filed or to page 10 of the description where the same compound is also disclosed.

Moreover, although table 1 of the description discloses compound (II) of the claims as amended it is not directly and unambiguously derivable from the said table 1 that this compound was meant to substitute compound (III) of the claims as filed. In this respect it is pointed to page 17 2nd paragraph which discloses that GDC-0941 might be administered with a compound selected from table 1 but

- 1.1 this applies only to GDC-0941 (i.e. the compound of formula (I)) and not to the compound of formula (II) and
- 1.2 this does not mean that a combination of the compounds of table 1 and either of formula (I) or formula (II) should be administered to treat the specific tumors claimed and according to the specific dosage regimes as claimed.

2 Reference is made to the following documents; unless otherwise indicated, reference is made to the relevant passages emphasized in the Search Report.

D1 WO 2007/129161 A2 (PIRAMED LIMITED) 15 November 2007
(2007-11-15)

D2 WO 2008/070740 A1 (PIRAMED LTD [GB]; GENENTECH INC [US];
BAYLISS TRACY [GB]; CHUCKOWREE I) 12 June 2008 (2008-06-12)

D3 WO 2007/044515 A1 (EXELIXIS INC [US]; AAY NAING [US]; ANAND
NEEL KUMAR [US]; BOWLES OWEN) 19 April 2007 (2007-04-19)

3 **Art. 33(2) PCT**

None of D1-D3 disclose the combined use of comopunds (I) and (III) or (II) and (III) for treating cancer.

Claims 1-7 are therefore novel.

4 **Art. 33(3) PCT**

4.1 Claims 1-7 are not inventive for the following reasons:

The compound of formula (III) is disclosed to be the compound "GDC-0973" also known as "XL-518".

In the description on page 9 it can be read: "The MEK inhibitor useful in combination with GDC-0941, an inhibitor of PI3K, to treat patients with locally advanced or metastatic solid tumors, as described in the methods herein, including GDC-0973/XL-518 (III), is listed below in Table 1. MEK inhibitors of Table 1 including GDC-0973/XL-518 may be prepared following the methods described in US2009/09156576".

It is pointed out that neither table 1 of the description nor US2009/0156576 discloses a compound of formula (III).

Of the compounds of table 1 those numbered 28,29 and 228 seem to be the closest. These three compounds as well as all other compounds of table 1 differ from structure (III) at least in that structure (III) links the two substituted phenyl residues by -CH₂- and the compounds of table 1 link the two substituted phenyl residues by -NH-.

In view of the contradiction between the assertion that table 1 comprises the compound of structure (III) and the actual structure in the claims it must follow that it has not been made clear that it is the compound of structure (III) which has been used to provide the data in the application or whether a

compound of table 1 has been used.

Therefore no inventive step can be acknowledged because the compound of formula (III) and the compounds of table 1 do not overlap in terms of their structure.

- 4.2 Notwithstanding the objection under previous item 4.1 the following applies:
Only for a combination of GDC-0941 and GDC-0973 a synergistic activity has been shown (see figure 1).

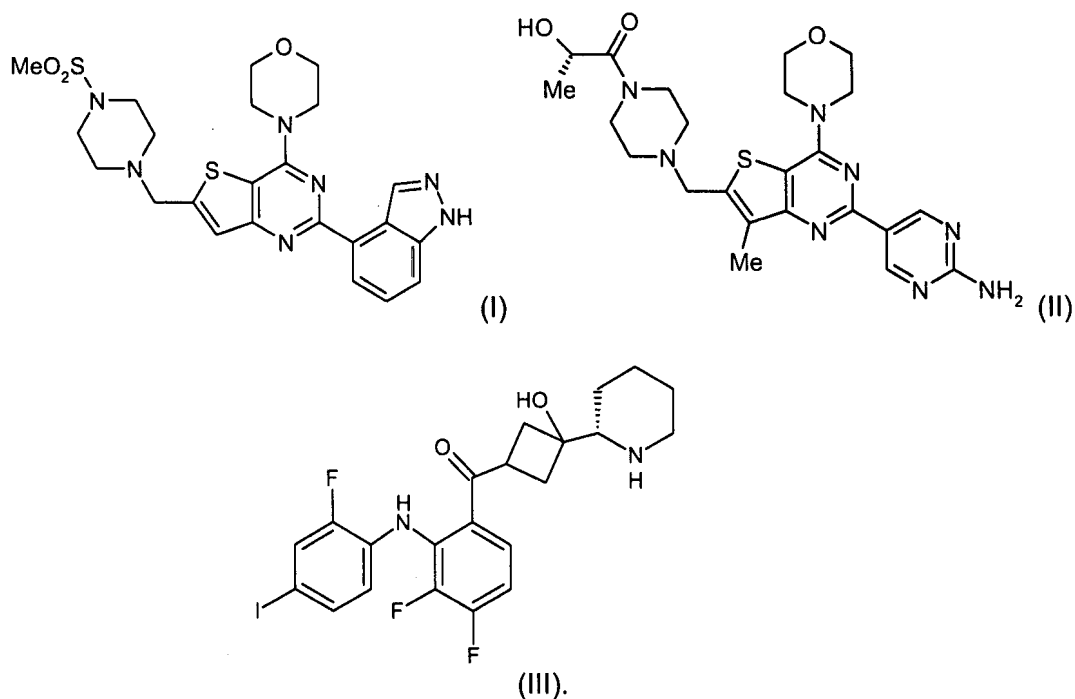
Were the Applicant to show that GDC-0973 corresponds to compound (III) as claimed it would follow that no data are available that could show any synergistic activity between GDC-0973 and the compound of formula (II).

As the compound of formula (II) already has anti-cancer effects (see D2 page 60 compound 201) it must follow that a claim directed to cancer treatments including the administration of this compound must be obvious unless a surprising effect can be demonstrated which goes beyond the mere finding that cancer is treatable with the compound of formula (II).

TRADUCCIÓN
MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES BAJO
ARTÍCULO 34/PCT

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido localmente avanzado o metastásico que consiste en administrar una combinación terapéutica, en forma de formulación combinada o alternada, a un mamífero, dicha combinación terapéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I o II y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula III.



2. El método de la reivindicación 1, en el que dicha combinación terapéutica contiene los compuestos I y III.

3. El método de la reivindicación 1, en el que dicha combinación terapéutica contiene los compuestos II y III.

4. El método según la reivindicación 1, en el que se administran a dicho paciente de forma concurrente 80 mg, 100 mg, 130 mg o 180 mg del compuesto I o II y 20 mg, 40 mg o 60 mg del compuesto III.

5. El método de la reivindicación 1, en el que se administra a dicho paciente un compuesto de la fórmula I o II en combinación con un compuesto de la fórmula III, dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días, en el que se administran a dicho paciente tanto el compuesto de fórmula I o II como el compuesto de fórmula III durante 21 días consecutivos y no se le administran los compuestos de las fórmulas I, II ni III durante los 7 días siguientes consecutivos.

6. El método de la reivindicación 1, en el que se administra a dicho paciente un compuesto de la fórmula I o II en combinación con un compuesto de la fórmula III, dicho paciente se halla en un ciclo de 28 días, en el que se administran a dicho paciente tanto el compuesto de fórmula I o II como el compuesto de fórmula III durante 14 días consecutivos y no se le administran los compuestos de las fórmulas I, II ni III durante 14 días siguientes consecutivos.

7. El uso de un compuesto de la fórmula I o II según la reivindicación 1 en combinación con un compuesto de la fórmula III según la reivindicación 1 para el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos.

148

Registered / Einschreiben Case 26830 WO

Europäisches Patentamt

Erhardtstrasse 27

80298 München

Germany

Basel, January 04, 2011

FSA/VF

Applicant: **F. Hoffmann-La Roche AG**

Application No.: **PCT/EP2010/065149**

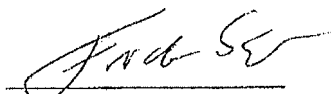
Case: **26830 WO**

In response to the Written Opinion dated November 30, 2010 an amended claims set with pages 101-102 is submitted for further prosecution. For your convenience an amended claims set with marked-up amendments is also attached.

The structure of the compound of formula III was amended by incorporating the structure of compound 28 of table 1. This amendment is a rectification of an obvious mistake in the structure of the compound of formula III given in claim 1. The mistake and the amendment are obvious based on the disclosure on page 2, line 27 to page 3, line 4, where the correct name of the compound of formula III is given. This compound name given for the compound of formula III (GDC-0973) belongs to compound 28 of table 1.

The claims set was amended with regard to claim 8 as indicated in the attachments.

Representative:



Dr. Frank Sauer
(GA 22363)

Enclosures: as mentioned

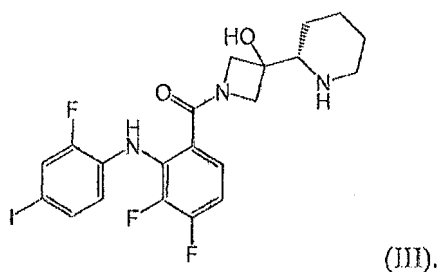
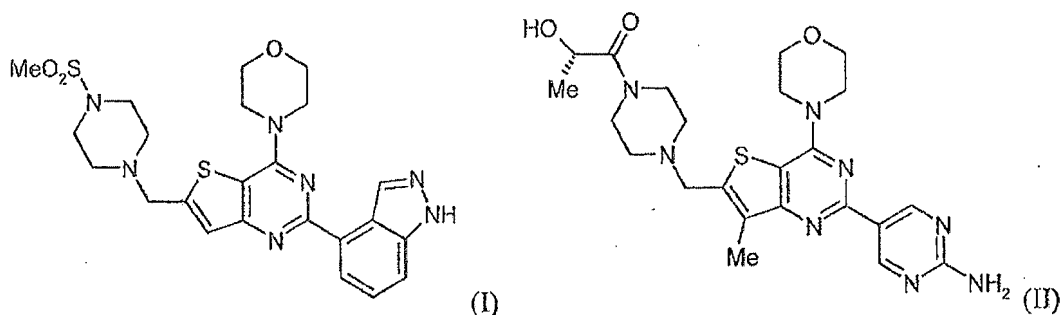
Representative: Frank Sauer

CH-4070 Basel
Switzerland

Tel. +41 61 - 6884939
Fax +41 61 - 6881395

Claims

1. A method for the treatment of a patient with a locally advanced or metastatic solid tumor comprising administering a therapeutic combination, as a combined formulation or by alternation, to a mammal wherein the therapeutic combination comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula **I** or **II**, or a pharmaceutically acceptable salt of **I** or **II**, and a therapeutically effective amount of a compound of formula **III**, or a pharmaceutically acceptable salt of **III**.



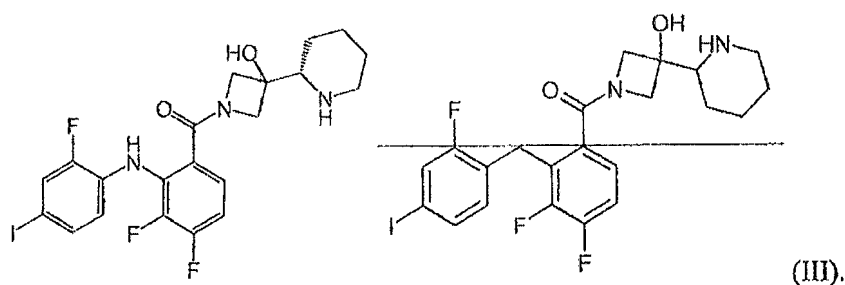
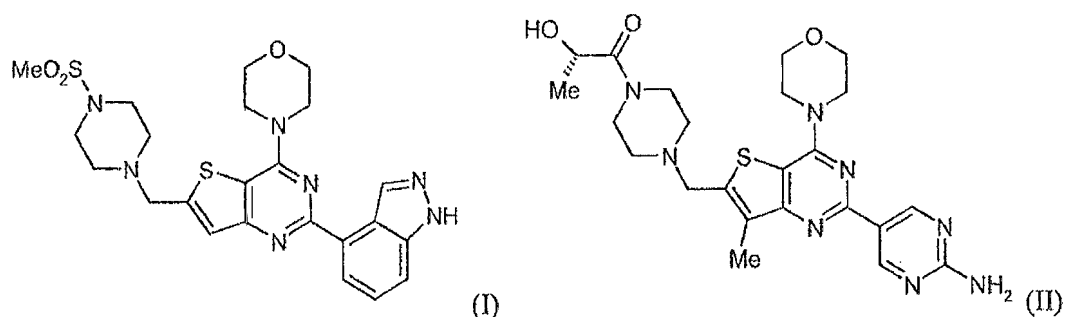
2. The method of claim 1 wherein said therapeutic combination comprises compounds **I** and **III**.
3. The method of claim 1 wherein said therapeutic combination comprises compounds **II** and **III**.
4. The method according to claim 1 wherein said patient is administered concurrently 80 mg, 100 mg, 130 mg or 180 mg of **I** or **II** and 20 mg, 40 mg, or 60 mg of **III**.
5. The method of claim 1 wherein said patient is administered a compound of formula **I** or **II** in combination with a compound of formula **III** wherein said patient is on a 28 day cycle in which said patient is administered both the compound of formula **I** or **II** and the compound of formula **III** for 21 consecutive days and no compound of formula **I**, **II** or **III** for the next 7 consecutive days.

6. The method of claim 1 wherein said patient is administered a compound of formula I or II in combination with a compound of formula III wherein said patient is on a 28 day cycle in which said patient is administered both, the compound of formula I or II and the compound of formula III for 14 consecutive days and no compound of formula I, II or III for the next 14 consecutive days.

7. The use of a compound of formula I or II according to claim 1 in combination with a compound of formula III according to claim 1 for the treatment of locally advanced or metastatic solid tumors.

Claims

1. A method for the treatment of a patient with a locally advanced or metastatic solid tumor comprising administering a therapeutic combination, as a combined formulation or by alternation, to a mammal wherein the therapeutic combination comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula **I** or **II**, or a pharmaceutically acceptable salt of **I** or **II**, and a therapeutically effective amount of a compound of formula **III**, or a pharmaceutically acceptable salt of **III**.



2. The method of claim 1 wherein said therapeutic combination comprises compounds **I** and **III**.
3. The method of claim 1 wherein said therapeutic combination comprises compounds **II** and **III**.
4. The method according to claim 1 wherein said patient is administered concurrently 80 mg, 100 mg, 130 mg or 180 mg of **I** or **II** and 20 mg, 40 mg, or 60 mg of **III**.
5. The method of claim 1 wherein said patient is administered a compound of formula **I** or **II** in combination with a compound of formula **III** wherein said patient is on a 28 day cycle in which said patient is administered both the compound of formula **I** or **II** and the compound of formula **III** for 21 consecutive days and no compound of formula **I**, **II** or **III** for the next 7 consecutive days.

6. The method of claim 1 wherein said patient is administered a compound of formula I or II in combination with a compound of formula III wherein said patient is on a 28 day cycle in which said patient is administered both, the compound of formula I or II and the compound of formula III for 14 consecutive days and no compound of formula I, II or III for the next 14 consecutive days.

7. The use of a compound of formula I or II according to claim 1 in combination with a compound of formula III according to claim 1 for the treatment of locally advanced or metastatic solid tumors.

8. ~~The invention as hereinbefore described.~~

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

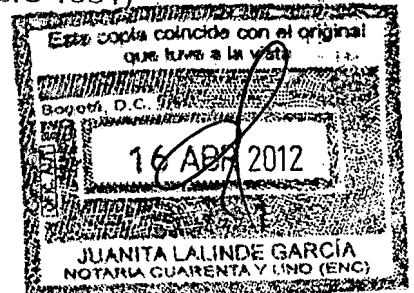
10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

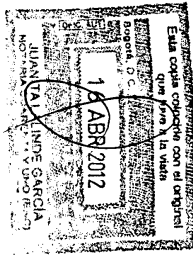
Maria Mercedes Uricoechea T.
 María Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
Hang Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 SET -3 P 12:12
llcs
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

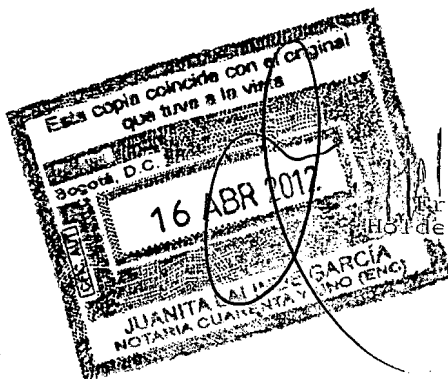
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2000
F. Hoffmann-La Roche AG

Eridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebél
Mandatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

(ss)

En el día de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stäheli a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el poder/mo ndatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 4 No. 20

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

(ss)

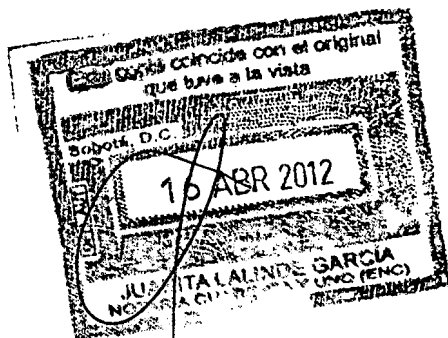
On this 17th day of August , 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Stäheli came both Swiss citizens and Swiss residents to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuster

3. in his/her function as Att. Notar

4. and certified by the seal of the Basle

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

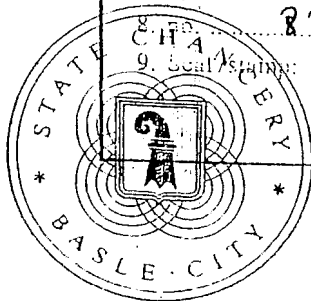
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. CHA 8835/10 926

9. Seal/Signature:

10. Signature:



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0029738
		Bogotá D.C., Marzo 26 de 2012 - 16:48:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157699404	26/03/2012	23.342.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00 590.000.00
			<u>\$590.000.00</u>
			=====

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-065784- -00000-0000
Fecha: 2012-04-20 16:37:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157



No. 12-065784- -00000-0000

Fecha: 2012-04-20 16:37:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒	Indicación que se solicita una PCT
4 ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
121 ☒	Dibujos de ser estos pertinentes
157 ☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐