

COMPOSICIÓN Y MÉTODO PARA TRATAR EL LINFOMA PERIFÉRICO DE LINFOCITOS T Y EL LINFOMA CUTÁNEO DE LINFOCITOS T

[01] La presente invención reivindica el beneficio de la solicitud provisional india N. ° 201741043740, presentada el 06 de diciembre de 2017, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[02] La presente invención se refiere al uso de un inhibidor selectivo dual de proteína quinasa PI3K delta y gamma, tal como (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona (Compuesto (A), también conocido como tenalisib) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta o una composición farmacéutica que contenga tal inhibidor para el tratamiento del linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) y el linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[03] El linfoma es el cáncer de sangre más común. Las dos formas principales de linfoma son el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin (NHL). El linfoma ocurre cuando las células del sistema inmunitario llamadas linfocitos, un tipo de glóbulo blanco, crecen y se multiplican sin control. Los linfocitos cancerosos pueden desplazarse a muchas partes del cuerpo, incluso los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea, la sangre u otros órganos, y forman una masa llamada tumor. El cuerpo tiene dos tipos principales de linfocitos que pueden volverse linfomas: linfocitos B (células B) y linfocitos T (células T). Los linfomas de linfocitos T representan aproximadamente 15 por ciento de todos los NHL en los Estados Unidos. Existen muchas formas diferentes de linfomas de linfocitos T, algunas de las cuales son extremadamente raras. La mayoría de los linfomas de linfocitos T se pueden clasificar en dos grandes categorías: agresivos (de crecimiento rápido) o indolentes (de crecimiento lento).

[04] El linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) consiste en un grupo de NHL raros y generalmente agresivos (de crecimiento rápido) que se desarrollan a partir de linfocitos T maduros. La mayoría de los linfomas de linfocitos T son PTCL, que en conjunto representan de alrededor de 10 a 15 por ciento de todos los casos de NHL en los Estados Unidos.

[05] Los PTCL se subclasifican en diversos subtipos, cada uno de los cuales se considera generalmente una enfermedad separada en función de sus diferencias

clínicas distintivas. La mayoría de estos subtipos son muy raros; los tres subtipos más comunes de PTCL, el linfoma periférico de linfocitos T no especificado de otra manera (PTCL-NOS), el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) y el linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), representan aproximadamente 70 por ciento de todos los PTCL en los Estados Unidos.

[06] Linfoma periférico de linfocitos T no especificado de otra manera (PTCL NOS) se refiere a un grupo de enfermedades que no encaja en ninguno de los otros subtipos de PTCL. PTCL-NOS es el subtipo de PTCL más común, al representar aproximadamente una cuarta parte de todos los PTCL. También es el más común de todos los linfomas de linfocitos T. El término PTCL puede ser confuso ya que puede referirse al espectro completo de linfomas de linfocitos T maduros, pero también puede referirse al subtipo específico de PTCL-NOS. Aunque a la mayoría de los pacientes con PTCL-NOS se les diagnostica que su enfermedad está limitada a los ganglios linfáticos, también pueden estar implicados sitios fuera de los ganglios linfáticos, tales como el hígado, la médula ósea, el tracto gastrointestinal y la piel. Este grupo de PTCL es agresivo y requiere quimioterapia combinada al momento del diagnóstico.

[07] El linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) es un linfoma de linfocitos T agresivo, que representa aproximadamente tres por ciento de todos los linfomas en adultos (aproximadamente de 15 a 20 por ciento de todos los PTCL) y entre 10 y 30 por ciento de todos los linfomas en niños. El ALCL puede aparecer en la piel o en otros órganos de todo el cuerpo (ALCL sistémico). El ALCL tiene varios subtipos diferentes, cada uno con diferentes resultados esperados y opciones de tratamiento.

[08] El linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL) es un linfoma de linfocitos T agresivo que representa aproximadamente dos por ciento de todos los casos de NHL (de alrededor de 10 a 15 por ciento de todos los PTCL) en los Estados Unidos. Este tipo de linfoma a menudo responde a tratamientos más leves, tales como los esteroides, aunque a menudo progresa y requiere quimioterapia y otros medicamentos. En casos avanzados, se puede utilizar el trasplante de médula ósea.

[09] Los linfomas cutáneos de linfocitos T (CTCL) son un grupo de linfomas que se originan en la piel. Los CTCL son un subconjunto de PTCL porque son linfomas de linfocitos T maduros. Sin embargo, estos linfomas son generalmente menos agresivos, tienen un pronóstico diferente y tienen enfoques de tratamiento diferentes que los PTCL agresivos.

[10] El linfoma de linfocitos T de tipo enteropatía es un subtipo extremadamente raro de PTCL que aparece en los intestinos y está fuertemente asociado con la

enfermedad celíaca.

[11] El linfoma nasal de células NK/T implica células *natural killer* (NK), las cuales están estrechamente relacionadas y a menudo tienen características que se superponen con los linfocitos T. Aunque este linfoma agresivo es muy raro en los Estados Unidos, es más común en Asia y partes de América Latina, lo que lleva a los investigadores a sospechar que algunos grupos étnicos pueden ser más propensos a este cáncer. Este tipo de linfoma está asociado con el virus de Epstein-Barr y con frecuencia afecta el área nasal, la tráquea, el tracto gastrointestinal o la piel.

[12] El linfoma hepatoesplénico de linfocitos T gamma-delta es una enfermedad extremadamente rara y agresiva que comienza en el hígado o el bazo.

[13] Se están estudiando muchos fármacos nuevos en ensayos clínicos para el tratamiento de PTCL, incluso alemtuzumab (Campath), alisertib (MLN8237), bortezomib (Velcade), brentuximab vedotina (Adcetris), carfilzomib (Kymprolis), dasatinib (Sprycel), E7777, fludarabina (Fludara), lenalidomida (Revlimid), nelfinavir (Viracept), panobinostat (LBH-589), pralatrexato (Folotyn), romidepsina (Istodax), temsirolimus (Torisel) y vorinostat (Zolinza). También se está investigando el tratamiento con vacuna en ensayos clínicos.

[14] Una de las formas más comunes de linfoma de linfocitos T es el linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), un término general para los linfomas de linfocitos T que afectan la piel. El CTCL también puede afectar la sangre, los ganglios linfáticos y otros órganos internos. Los síntomas pueden incluir piel seca, picazón (que puede ser grave), sarpullido rojo y ganglios linfáticos agrandados. La enfermedad afecta a los hombres con mayor frecuencia que a las mujeres y ocurre generalmente en hombres de 50 y pico y 60 y pico años de edad. La mayoría de los pacientes con CTCL experimentan solo síntomas cutáneos, sin complicaciones graves; sin embargo, aproximadamente 10 por ciento de los que progresan a etapas posteriores desarrollan complicaciones graves. La etapa inicial de CTCL es por lo general indolente; algunos pacientes con CTCL en etapa temprana podrían no progresar a etapas posteriores en absoluto, mientras que otros podrían progresar rápidamente, en cuyo caso el cáncer se extiende a los ganglios linfáticos y/o los órganos internos.

[15] CTCL describe muchos trastornos diferentes con diversos síntomas, resultados y consideraciones de tratamiento. Los dos tipos más comunes son micosis fungoide y síndrome de Sézary.

[16] Micosis fungoide es el tipo más común de CTCL, con aproximadamente 16.000-20.000 casos en los Estados Unidos, lo que representa la mitad de todos los

CTCL. La enfermedad se ve diferente en cada paciente, con síntomas en la piel que pueden aparecer como parches, placas o tumores. Los parches suelen ser planos, posiblemente escamosos, y parecen una erupción; las placas son lesiones más gruesas, elevadas, generalmente con picazón que a menudo se confunden con eczema, psoriasis o dermatitis; y los tumores son protuberancias elevadas, que pueden ulcerarse o no. Es posible tener más de un tipo de lesión. Para el diagnóstico se utilizan una historia clínica, un examen físico y una biopsia de piel. Un médico examinará los ganglios linfáticos, solicitará diversos análisis de sangre y puede realizar otras pruebas de detección, tales como una radiografía de tórax o una tomografía axial computarizada (TAC). Por lo general, las exploraciones no son necesarias para las personas con las primeras etapas de la enfermedad. La micosis fungoide es difícil de diagnosticar en sus primeras etapas porque los síntomas y los hallazgos de la biopsia de piel son similares a los de otras afecciones de la piel.

[17] El síndrome de Sézary es una forma avanzada y variante de micosis fungoide, que se caracteriza por la presencia de células de linfoma en la sangre. Extensas erupciones delgadas, rojas y con picazón generalmente cubren más de 80 % del cuerpo. En ciertos pacientes, aparecen parches y tumores. Los pacientes también pueden experimentar cambios en las uñas, el cabello o los párpados, o tener ganglios linfáticos agrandados. Muchos de los mismos procedimientos utilizados para diagnosticar y estadificar otros tipos de linfomas cutáneos de linfocitos T se usan en el síndrome de Sézary. Además, es posible que se necesite una serie de pruebas de imágenes para determinar si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos u otros órganos (aunque esto ocurre con poca frecuencia). Estas pruebas pueden incluir una tomografía computarizada, una tomografía por emisión de positrones (PET) y/o una exploración por resonancia magnética (MRI). También se puede hacer una biopsia de médula ósea, pero generalmente no es necesaria.

[18] Actualmente se están probando muchos tratamientos en diversas etapas del desarrollo de fármacos en ensayos clínicos y para diversas etapas de CTCL, incluso everolimus (Afinitor), lenalidomida (Revlimid), brentuximab vedotina (Adcetris), panobinostat, forodesina, APO866 y KW0761.

[19] La fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) pertenece a una clase de lípidos quinastas intracelulares que fosforilan el grupo hidroxilo de 3 posiciones del anillo de inositol de los lípidos fosfoinositida (PI) que generan segundos mensajeros de lípidos. Si bien las isoformas alfa y beta son ubicuas en su distribución, la expresión de delta y gamma se limita a las células endoteliales y las células hematógenas circulantes. A diferencia de

PI3K-alfa o beta, los ratones que carecen de expresión de gamma o delta no muestran ningún fenotipo adverso que indique que el direccionamiento de estas isoformas específicas no daría como resultado una toxicidad manifiesta.

[20] Recientemente, se han sugerido inhibidores específicos de la vía de la fosfoinositida-3-quinasa (PI3K) como agentes inmunomoduladores. Este interés proviene del hecho de que la vía PI3K cumple múltiples funciones en la señalización de las células inmunitarias, principalmente a través de la generación de fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3), un segundo mensajero fijado a la membrana. PIP3 recluta proteínas en el lado citoplasmático de la bicapa lipídica, incluso proteínas quinasas y GTPasas, lo que inicia una red compleja de cascadas de señalización corriente abajo que son importantes en la regulación de la adhesión de células inmunitarias, la migración y la comunicación célula-célula.

[21] Las cuatro isoformas PI3K de clase I difieren significativamente en su distribución tisular. PI3K α y PI3K β son ubicuas y se activan corriente abajo de las tirosinas quinasas receptoras (RTK), mientras que PI3K δ y PI3K γ se limitan principalmente a células hematopoyéticas y endoteliales, y se activan corriente abajo de las RTK, y receptores acoplados a proteínas G (GPCR), respectivamente. Estudios genéticos en ratones han revelado que PI3K α y PI3K β son esenciales para el desarrollo normal, mientras que la pérdida de PI3K δ y/o PI3K γ produce descendencia viable con déficit inmunitarios selectivos.

[22] Liu *et al.* han proporcionado revisiones y estudios sobre PI3K y vías de proteína quinasa relacionadas, *Nature Reviews Drug Discovery*, 8, 627-644, 2009); Nathan T. *et al.*, *Mol Cancer Ther.* 8(1), 2009; Marone *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1784, 159-185, 2008 y Markman *et al.*, *Annals of Oncology Advance Access*, publicado en agosto de 2009. De manera similar, William *et al.*, *Chemistry & Biology*, 17, 123-134, 2010 y Timothy *et al.* han proporcionado revisiones y estudios sobre la función de PI3K δ y γ . *J. Med. Chem.*, 55 (20), 8559–8581, 2012. Todas estas divulgaciones bibliográficas se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

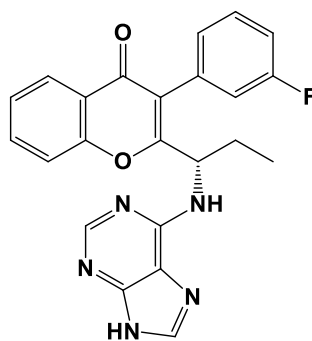
[23] A pesar de algunos progresos realizados en el área de tratamiento en linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) y linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), sigue habiendo desafíos en el tratamiento, los efectos secundarios y los beneficios clínicos deseados de estos. En consecuencia, sigue existiendo una necesidad insatisfecha de fármacos para el tratamiento de PTCL y CTCL.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

[24] En un aspecto, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor selectivo

dual de PI3K delta y gamma para tratar el linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) y el linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL).

[25] Los inventores descubrieron sorprendentemente que el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona (Compuesto (A) o tenalisib, que se muestra más adelante)) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este exhibe una excelente actividad contra PTCL y CTCL.



(A)

[26] Una forma de realización es el uso de un inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma para el tratamiento del linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) o el linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL). Una forma de realización preferida es el uso de (S)-2-(1-((9H-purin-6-il)amino)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta para el tratamiento del linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) o el linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL).

[27] El inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma se puede administrar como tratamiento de primera línea o como un tratamiento recidivante-refractario para el tratamiento de un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL).

[28] El inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma se puede administrar como tratamiento de primera línea o como un tratamiento recidivante-refractario para el tratamiento de un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL).

[29] Otra forma de realización es un método para tratar un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) o un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) en un sujeto (preferentemente un sujeto humano) que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma.

[30] Una forma de realización preferida es un método para tratar un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) o un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) en un sujeto (preferentemente un sujeto humano) que comprende administrar al sujeto (preferentemente un sujeto humano) una cantidad eficaz del Compuesto (A) o una sal

aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[31] Aun otra forma de realización es un método para inhibir la actividad de PI3K delta y gamma en un sujeto (preferentemente un sujeto humano) que padece un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) o un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) al administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma. En una forma de realización preferida, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma es el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[32] Un objeto de la presente invención se refiere a los usos descritos en la presente para el tratamiento de un sujeto, en particular de un sujeto humano.

[33] Un objeto de la presente invención es el uso del Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) o un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL).

[34] Otro objeto de la presente invención es el uso del Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) o un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), donde el medicamento se administra por vía oral.

[35] El inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se puede administrar al sujeto por vía oral, vía intravenosa, vía intramuscular o vía intraperitoneal. En una forma de realización preferida, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma se administra por vía oral.

[36] En una forma de realización, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra como un tratamiento de primera línea para un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL).

[37] En otra forma de realización, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra como un tratamiento recidivante-refractario para un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL).

[38] En una forma de realización, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra como un tratamiento de primera línea para un linfoma cutáneo

de linfocitos T (CTCL).

[39] En otra forma de realización, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se administra como un tratamiento recidivante-refractario para un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL).

[40] En aun otra forma de realización, en cualquiera de los usos del inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma y los métodos descritos en la presente, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma se usa en combinación (se administra en conjunto o secuencialmente) con un tratamiento antineoplásico, uno o más agentes citostáticos, citotóxicos o antineoplásicos, un tratamiento dirigido o cualquier combinación o cualquiera de los anteriores.

[41] Los tratamientos antineoplásicos adecuados incluyen, por ejemplo, radioterapia. Los agentes citostáticos, citotóxicos y antineoplásicos adecuados incluyen, entre otros, agentes interactivos de ADN, tales como cisplatino o doxorubicina; inhibidores de topoisomerasa II, tales como etopósido; inhibidores de topoisomerasa I, tales como CPT-11 o topotecán; agentes que interactúan con la tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), de origen natural o sintético; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de timidilato sintasa, tales como 5-fluorouracilo; y antimetabolitos, tales como metotrexato, otros inhibidores de la tirosina quinasa tales como gefitinib (comercializado como Iressa®) y erlotinib (también conocido como OSI-774); inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de EGF; inhibidores de VEGF; inhibidores de CDK; inhibidores de SRC; inhibidores de c-Kit; inhibidores de Her1/2 y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores de factores de crecimiento, tales como erbitux (EGF) y herceptin (Her2), y otros moduladores de proteínas quinasas.

[42] Aun otra forma de realización es el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este para su uso en el tratamiento de primera línea de un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL).

[43] Aun otra forma de realización es el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este para su uso en el tratamiento recidivante-refractario de un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL).

[44] Aun otra forma de realización es el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este para su uso en el tratamiento de primera línea de un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL).

[45] Aun otra forma de realización es el Compuesto (A) o una sal aceptable desde

el punto de vista farmacéutico de este para su uso en el tratamiento recidivante-refractario de un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL).

[46] Aun otra forma de realización es una composición farmacéutica para tratar un linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) o un linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) que comprende un inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma (preferentemente Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este), y opcionalmente uno o más portadores o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[47] En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes citostáticos, citotóxicos o antineoplásicos.

[48] En una forma de realización, la composición farmacéutica es útil en combinación con uno o más tratamientos antineoplásicos, uno o más agentes citostáticos, citotóxicos o antineoplásicos, un tratamiento dirigido o cualquier combinación o cualquiera de los anteriores. El inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma se puede usar en conjunto o secuencialmente con uno o más tratamientos antineoplásicos, uno o más agentes citostáticos, citotóxicos o antineoplásicos, un tratamiento dirigido o cualquier combinación o cualquiera de los anteriores.

[49] En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica del inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma (preferentemente el Compuesto (A) es adecuada para administración oral.

[50] En otra forma de realización, el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra a una dosis de alrededor de 25 a alrededor de 2000 mg, tal como una dosis de alrededor de 25 a alrededor de 1600 mg, de alrededor de 25 a alrededor de 1200 mg, de alrededor de 25 a alrededor de 800 mg, de alrededor de 25 a alrededor de 600 mg o de alrededor de 25 a alrededor de 400 mg.

[51] En aun otra forma de realización, el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra a una dosis de alrededor de 50 a alrededor de 2000 mg, tal como una dosis de alrededor de 50 a alrededor de 1600 mg, de alrededor de 50 a alrededor de 1200 mg, de alrededor de 50 a alrededor de 800 mg, alrededor de 50 a alrededor de 600 mg o alrededor de 50 a alrededor de 400 mg.

[52] En otra forma de realización, el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra a una dosis de alrededor de 200 a alrededor de 2000 mg, tal como una dosis de alrededor de 200 a alrededor de 1600 mg, de alrededor de 200 a alrededor de 1200 mg, de alrededor de 200 a alrededor de

800 mg, de alrededor de 200 a alrededor de 600 mg o de alrededor de 200 a alrededor de 400 mg.

[53] En otra forma de realización, el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra a una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 2000 mg, tal como una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 1600 mg, de alrededor de 400 a alrededor de 1200 mg, de alrededor de 400 a alrededor de 800 mg o de alrededor de 400 a alrededor de 600 mg.

[54] En otra forma de realización, el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra a una dosis de alrededor de 25 a alrededor de 2000 mg por día, tal como una dosis de alrededor de 50 a alrededor de 1200 mg por día o una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 800 mg por día o una dosis de alrededor de 200 a alrededor de 400 mg por día. En una forma de realización, estas dosis diarias son para la administración oral del Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[55] El Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se puede administrar como una dosis única o en dosis divididas.

[56] En otra forma de realización, el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra una vez al día. En aun otra forma de realización, el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se administra dos veces al día.

[57] En los usos y métodos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto humano que padece linfoma de linfocitos T periférico recidivante (PTCL), linfoma de linfocitos T periférico refractario (PTCL) o linfoma de linfocitos T periférico recidivante-refractario (PTCL).

[58] En los usos y métodos descritos en la presente, el sujeto puede ser un sujeto humano que padece linfoma de linfocitos T cutáneo recidivante (CTCL), linfoma de linfocitos T cutáneo refractario (CTCL) o linfoma de linfocitos T cutáneo recidivante-refractario (CTCL).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[59] La Figura 1 es un gráfico del porcentaje de viabilidad de ciertas líneas celulares de linfoma T (a saber, células Jurkat, MOLT-4, CCRF-CEM, HuT-78 y HuT-102) a diversas concentraciones del Compuesto (A) según lo medido con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

[60] La Figura 2 es un gráfico de la inhibición de Phospho-AKT (pAKT) en líneas celulares de linfoma de linfocitos T en presencia de diversas concentraciones del

Compuesto (A) según lo medido con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

[61] La Figura 3 es un gráfico que muestra el porcentaje de inducción de la actividad de caspasa-3 en líneas celulares de linfoma T (a saber, Jurkat, MOLT-4, CCRF-CEM, HuT-78 y HuT-102) a diversas concentraciones del Compuesto (A) según lo medido con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

[62] La Figura 4 es un gráfico que muestra el porcentaje de inhibición de Phospho-AKT (pAKT) en linfocitos T malignos purificados a diversas concentraciones del Compuesto (A) y LY294002, según lo medido con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

[63] La Figura 5 es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de apoptosis estimado mediante tinción de anexina V/PI en linfocitos T malignos purificados, ya sea no tratados o tratados con camptotecina o Compuesto (A) a diversas concentraciones, según lo medido con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

[64] La Figura 6 es un gráfico del volumen tumoral (mm^3) a lo largo del tiempo en el modelo de xenoinjerto de leucemia humana MOLT-4 tratado con un vehículo, Compuesto (A) (50 mg/kg/PO/BID) o Ara-C (50 mg/kg), según lo medido con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

[65] La Figura 7a es un gráfico de barras que muestra la respuesta de pacientes con PTCL individuales a los que se les administró el Compuesto (A) en un rango de dosis de 200 a 800 mg BID de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. Las cantidades de dosis indicadas se administraron dos veces al día (BID).

[66] La Figura 7b es un gráfico de barras que muestra la respuesta de pacientes con CTCL individuales a los que se les administró el Compuesto (A) en un rango de dosis de 200 a 800 mg BID de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. Las cantidades de dosis indicadas se administraron dos veces al día (BID).

[67] La Figura 8 es un gráfico de diagrama de cascada que muestra el cambio porcentual del tamaño nodal en pacientes con PTCL y CTCL a los que se les administró el Compuesto (A) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[68] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que se entiende comúnmente en el campo al que pertenece el objeto. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos en la presente, prevalecerán las de esta sección. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección de este tipo, se entiende que tales identificadores suelen cambiar y que determinada información en

internet va y viene, pero se encuentra información equivalente al buscar en internet. La referencia a ello evidencia la disponibilidad y difusión pública de tal información.

[69] Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solo a modo de ejemplo y explicación y no son restrictivas de objeto alguno. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva, las formas singulares “un/una” y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de “o” significa “y/o” a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término “que incluye”, así como otras formas, tales como “incluye”, “incluyen”, “incluido” e “incluso”, no tienen carácter limitativo.

[70] La definición de términos estándar de química y biología molecular se encuentra en trabajos de referencia, incluso, entre otros, Carey y Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th edition” Volúmenes A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York y “MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL 5th edition” (2007), Garland Science, Nueva York. A menos que se indique lo contrario, se contemplan métodos convencionales de espectroscopía de masas, NMR, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología dentro del alcance de las formas de realización divulgadas en la presente.

[71] A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, y la química medicinal y farmacéutica descritas en la presente son las que se usan generalmente. En algunas formas de realización, se utilizan técnicas estándar análisis químicos, preparación, formulación y administración farmacéuticas, y tratamiento de pacientes. En otras formas de realización, se utilizan técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). En ciertas formas de realización, se realizan técnicas de reacción y purificación, por ejemplo, con kits de especificaciones del fabricante o como se describe en la presente. Las técnicas y los procedimientos anteriores se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva.

[72] Además, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma descrito en la presente, incluso el Compuesto (A) y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este, incluye el compuesto que difiere solo en la presencia de uno o

más átomos enriquecidos isotópicamente, por ejemplo, el reemplazo de hidrógeno con deuterio.

[73] El término “sujeto” o “paciente” abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, cualquier miembro de la clase de los mamíferos: seres humanos, primates no humanos, tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; y animales de laboratorio, los cuales incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cobayos. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, entre otros, pájaros y peces. En una forma de realización de los métodos y composiciones proporcionados en la presente, el mamífero es un ser humano.

[74] Como se usa en la presente, el término “tratamiento” se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, entre otros, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el sujeto, a pesar de que el sujeto todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para un beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

[75] El término “tratamiento de primera línea” se refiere al primer tratamiento administrado para una enfermedad. Es a menudo parte de un conjunto estándar de tratamientos, tales como cirugía seguida de quimioterapia y radiación. Cuando se usa solo, el tratamiento de primera línea es el que se acepta como el mejor tratamiento. Si no cura la enfermedad o causa efectos secundarios graves, se puede agregar o usar otro tratamiento. También se llama tratamiento de inducción, terapia primaria y tratamiento primario.

[76] El término “recidivante” se refiere a una enfermedad que reaparece o crece nuevamente después de un período de remisión.

[77] El término “refractario” se usa para describir cuándo el cáncer no responde al tratamiento (lo que significa que las células cancerosas continúan creciendo) o cuándo la respuesta al tratamiento no dura mucho tiempo.

[78] “Radioterapia” o “tratamiento de radiación” significa exponer a un paciente, con

métodos y composiciones de rutina conocidos por el profesional, a emisores de radiación tales como radionucleidos emisores de partículas alfa (por ejemplo, radionucleidos de actinio y torio), emisores de radiación de transferencia de energía lineal baja (LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ejemplo, estroncio 89 y samario 153-EDTMP) o radiación de alta energía, incluso, entre otros, rayos X, rayos gamma y neutrones.

[79] El término “aceptable” con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en la presente, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado.

[80] “Aceptable desde el punto de vista farmacéutico”, como se usa en la presente, se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto y que es relativamente no tóxico, es decir, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o sin interactuar de manera perjudicial con componente alguno de la composición en la que está contenido.

[81] Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico que forman parte de esta invención incluyen sales derivadas de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn; sales de bases orgánicas tales como N,N'-diacetiletilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, diciclohexilamina, metformina, bencilamina, trialkilamina, tiamina y similares; bases quirales como alquilfenilamina, glicinol y fenilglicinol, sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina y serina; sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con haluros de alquilo y sulfatos de alquilo tales como MeI y $(\text{Me})_2\text{SO}_4$, aminoácidos no naturales tales como isómeros D o aminoácidos sustituidos; guanidina, guanidina sustituida en donde los sustituyentes se seleccionan de sales de nitro, amino, alquilo, alquenoilo, alquinilo, amonio o amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales pueden incluir sales de adición ácida, donde corresponda, que son sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metansulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencensulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos y cetoglutaratos.

[82] La expresión “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de un compuesto de la presente invención con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

[83] El compuesto y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse mediante diversas vías de administración que incluyen, entre otras, administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

[84] La expresión “inhibición selectiva” o “inhibir selectivamente”, aplicada a un agente biológicamente activo, se refiere a la capacidad del agente para reducir selectivamente la actividad de señalización en la diana en comparación con la actividad de señalización fuera de la diana, mediante interacción directa o indirecta con la diana.

[85] La expresión “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en la presente, se refiere a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado es la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de un compuesto de la presente invención requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. En algunas formas de realización, una cantidad “eficaz” adecuada en cualquier caso individual se determina con técnicas tales como un estudio de aumento de dosis.

[86] El término “portador”, como se usa en la presente, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

[87] Las expresiones “portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico” y “excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico” incluyen, entre otros, todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, uno o más diluyentes, agentes de relleno, sales, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes, saborizantes, portadores, excipientes, amortiguadores, estabilizadores y solubilizantes adecuados y cualquier combinación de cualesquiera de los anteriores. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas de la invención. También pueden incorporarse compuestos activos complementarios en las composiciones.

[88] Como se usa en la presente, las expresiones “inhibidor dual de PI3-quinasa

δ/γ” e “inhibidor selectivo dual de PI3-quinasa δ/γ” se refieren a un compuesto que inhibe la actividad tanto de la isoenzima PI3-quinasa δ como de la isoenzima PI3-quinasa γ más eficazmente que otras isoenzimas de la familia PI3K. Por lo tanto, un inhibidor dual de PI3-quinasa δ/γ es más selectivo para PI3-quinasa δ y γ que los inhibidores convencionales de PI3K tales como CAL-130, wortmanina y LY294002, que son inhibidores no selectivos de PI3K. Las eficacias relativas de los compuestos como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) pueden establecerse al determinar las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad en un grado predefinido y al comparar luego los resultados. Por lo general, la determinación preferida es la concentración que inhibe 50 % de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, 50 % de concentración inhibitoria o “IC₅₀”. Las determinaciones de IC₅₀ se pueden lograr con técnicas convencionales conocidas en la técnica. En general, una IC₅₀ puede determinarse mediante la medición de la actividad de una enzima dada en presencia de un rango de concentraciones del inhibidor en estudio. Los valores de actividad enzimática obtenidos experimentalmente se grafican en función de las concentraciones de inhibidor utilizadas. La concentración del inhibidor que muestra 50 % de actividad de la enzima (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor IC₅₀. Análogamente, se pueden definir otras concentraciones inhibitorias mediante determinaciones adecuadas de actividad. Por ejemplo, en algunos entornos puede ser deseable establecer una concentración inhibitoria de 90 %, es decir, IC₉₀.

[89] En una forma de realización, el inhibidor selectivo dual de PI3-quinasa δ/γ es un compuesto que exhibe una concentración inhibitoria de 50 % (IC₅₀) con respecto a PI3-quinasa δ y γ, que es al menos 10 veces menor, al menos 20 veces menor o al menos 30 veces menor que el valor IC₅₀ con respecto a cualquiera o la totalidad de los otros miembros de la familia PI3K de clase I. En una forma de realización alternativa, el inhibidor selectivo dual de PI3-quinasa δ/γ es un compuesto que exhibe una IC₅₀ con respecto a PI3-quinasa δ y γ que es al menos 30 veces menor, al menos 50 veces menor, al menos 100 veces menor, al menos 200 veces menor o al menos 500 veces menor que la IC₅₀ con respecto a cualquiera o la totalidad de los otros miembros de la familia PI3K de clase I. Un inhibidor selectivo dual de PI3-quinasa δ/γ se administra por lo general en una cantidad tal que inhibe selectivamente tanto la actividad de PI3-quinasa δ como la de PI3-quinasa γ, como se describió anteriormente.

[90] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención exhiben inhibición de PI3-quinasa δ y γ casi por igual (~ 1:1) o en una relación máxima

de 1:5, es decir, el compuesto de la presente invención exhibe valores IC₅₀ casi iguales para las enzimas PI3-quinasa δ y γ , o, como máximo, con una diferencia de 3 a 8 veces entre las dos.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y USOS

[91] En los métodos de tratamiento y usos descritos en la presente, uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar con el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. Por ejemplo, el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este se puede usar en combinación (administrado en conjunto o secuencialmente) con uno o más tratamientos antineoplásicos tales como, por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, tratamiento biológico, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre o cualquier otro tratamiento antineoplásico, o uno o más agentes citostáticos, citotóxicos o antineoplásicos o un tratamiento dirigido, ya sea solos o en combinación, tales como, entre otros, agentes interactivos de ADN, tales como fludarabina, cisplatino, clorambucilo, bendamustina o doxorubicina; agentes alquilantes, tales como ciclofosfamida; inhibidores de topoisomerasa II, tales como etopósido; inhibidores de topoisomerasa I tales como CPT-11 o topotecán; agentes que interactúan con la tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), de origen natural o sintético; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de timidilato sintasa, tales como 5-fluorouracilo; y antimetabolitos, tales como metotrexato; otros inhibidores de la tirosina quinasa tales como gefitinib (comercializado como Iressa®) y erlotinib (también conocido como OSI-774); inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de EGF; inhibidores de VEGF; inhibidores de CDK; inhibidores de SRC; inhibidores de c-Kit; inhibidores de Her1/2, inhibidores de la quinasa de punto de control y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores de factores de crecimiento tales como erbitux (EGF) y herceptin (Her2); anticuerpos monoclonales CD20 tales como rituximab, ublxtumab (TGR-1101), ofatumumab (HuMax; Intracel), ocrelizumab, veltuzumab, GA101 (obinutuzumab), ocaratuzumab (AME-133v, LY2469298, Applied Molecular Evolution, Mentrik Biotech), PRO131921, tositumomab, veltuzumab (hA20, Immunomedics, Inc.), ibritumomab-tiuxetan, BLX-301 (Biolex Therapeutics), Reditux (Dr. Reddy's Laboratories) y PRO70769 (descrito en WO2004/056312); otros anticuerpos monoclonales dirigidos a los linfocitos B tales como belimumab, atacicept o proteínas de fusión tales como blisibimod y BR3-Fc, otros anticuerpos monoclonales tales como alemtuzumab y otros moduladores de proteínas quinasas.

[92] Los métodos de tratamiento y usos descritos en la presente también incluyen el uso de uno o más agentes activos adicionales a administrar con el Compuesto (A), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. Por ejemplo, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); híperCV AD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-híperCV AD (rituximab-híperCV AD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y bortezomib (Velcade®); Yodo-131 tositumomab (Bexxar®) y CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida y etopósido).

[93] El inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, incluso el Compuesto (A) y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este, también puede usarse en combinación (administrado en conjunto o secuencialmente) con uno o más fármacos antiinflamatorios esteroideos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o derivados antiinflamatorios inmunitarios selectivos (ImSAID).

[94] En una forma de realización, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, también se puede administrar en combinación con uno o más de otros principios activos útiles en una de las patologías mencionadas anteriormente, por ejemplo, un agente antiemético, analgésico, antiinflamatorio o anticaquexia.

[95] En otra forma de realización, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se puede combinar con un tratamiento de radiación.

[96] En otra forma de realización, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se puede combinar con cirugía, incluso antes, después o durante un período de cirugía.

[97] En cualquiera de los métodos y usos descritos en la presente, los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden administrarse de manera simultánea, separada, secuencial y/o espaciada en el tiempo.

INHIBIDOR SELECTIVO DUAL DE PI3K DELTA Y GAMMA

[98] Los inhibidores selectivos duales de PI3K delta y gamma pueden ser conocidos

en la técnica, tales como los descritos en la publicación internacional N. ° PCT/IB2014/061954 presentada el 4 de junio de 2014 (WO 2014/195888) (incluso el Compuesto (A)), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[99] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden comprender un inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma (preferentemente el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) y opcionalmente uno o más portadores o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[100] En una forma de realización, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. La composición farmacéutica puede incluir uno o más ingredientes activos adicionales, como se describe en la presente.

[101] Los portadores y/o excipientes farmacéuticos adecuados se pueden seleccionar de diluyentes, agentes de relleno, sales, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes, saborizantes, amortiguadores, estabilizadores, solubilizantes y cualquier combinación de cualesquiera de los anteriores.

[102] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse solas o en combinación con uno o más agentes activos adicionales. En los casos en los que se desee, los inhibidores selectivos duales de PI3K delta y gamma y otros agentes pueden mezclarse en una preparación o ambos componentes pueden formularse en preparaciones separadas para usarlos en combinación por separado o al mismo tiempo.

[103] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse juntas o de manera secuencial con uno o más de otros agentes activos. En los casos en los que se desee, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma y otros agentes pueden administrarse conjuntamente o ambos componentes pueden administrarse en una secuencia para usarlos como una combinación.

[104] El inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse por cualquier vía que permita la administración del inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma al sitio de acción, tal como por vía oral, intranasal, tópica (por ejemplo, transdérmica), intraduodenal, parenteral (incluso por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, intravascular o intraperitoneal o por inyección o infusión), intradérmica, intramamaria,

intratecal, intraocular, retrobulbar, intrapulmonar (por ejemplo, fármacos en aerosol), subcutánea (incluso la administración de depósito para liberación a largo plazo, por ejemplo, incorporado por debajo de la cápsula esplénica, en el cerebro o en la córnea), sublingual, anal, rectal o vaginal o mediante implantación quirúrgica (por ejemplo, incorporado por debajo de la cápsula esplénica, en el cerebro o en la córnea).

[105] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, o pueden estar en polvo seco, tal como forma liofilizada. La composición farmacéutica se puede envasar en formas convenientes para la administración, incluso, por ejemplo, formas de dosis sólidas tales como cápsulas, sachets, sellos, gelatinas, papeles, comprimidos, supositorios, gránulos, píldoras, grageas y pastillas. El tipo de envase dependerá por lo general de la vía de administración deseada. También se contemplan formulaciones implantables de liberación sostenida, al igual que formulaciones transdérmicas.

[106] La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosis unitaria adecuadas para la administración unitaria de dosis precisas.

[107] Se describen formas de dosis sólidas orales en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20.^a edición, Lippincott Williams & Wilkins., 2000, capítulo 89, "Solid dosage forms include tablets, capsules, pills, troches or lozenges, and cachets or pellets". Además, la encapsulación liposomal o proteinoide se puede usar para formular las composiciones (como, por ejemplo, microesferas proteínoides descritas en la patente estadounidense N. ° 4.925.673). La encapsulación liposomal puede incluir liposomas que se derivatizan con diversos polímeros (por ejemplo, la patente estadounidense N. ° 5.013.556). Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden incluir un inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma e ingredientes inertes que protegen contra la degradación en el estómago y que permiten la liberación del material biológicamente activo en el intestino.

[108] La cantidad del inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma, tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, a administrar depende del mamífero que se esté tratando, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del

médico que prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz está en el rango de alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a de alrededor de 0,05 a alrededor de 7 g/día, preferentemente de alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. Se puede administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en dosis únicas o múltiples (por ejemplo, dos o tres veces al día).

[109] Las expresiones “administración conjunta”, “administrado en combinación con” y sus equivalentes gramaticales, como se usan en la presente, abarcan la administración de dos o más agentes a un sujeto para que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el animal al mismo tiempo. La administración conjunta incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

[110] Con mayor preferencia, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma es el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[111] Una forma de realización adicional de la presente invención se refiere a un método para tratar el linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) y el linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente a un sujeto (preferentemente, un sujeto humano) que lo necesite.

[112] Una forma de realización adicional de la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se describe en la presente en la preparación de un medicamento para tratar PTCL o CTCL.

[113] La siguiente metodología general descrita en la presente proporciona la manera y el proceso de uso del inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma y es ilustrativa y no limitativa. También se pueden idear modificaciones adicionales de la metodología proporcionada y adicionalmente nuevos métodos para lograr y cumplir el propósito de la invención. Por consiguiente, debe entenderse que puede haber otras formas de realización que caigan dentro del espíritu y alcance de la invención tal como se define en la memoria descriptiva de la presente.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

[114] En cualquiera de los métodos y usos descritos en la presente, la composición farmacéutica y el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma pueden administrarse por diversas vías. Por ejemplo, el inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma y la

composición farmacéutica pueden formularse para inyección, o para administración oral, nasal, transdérmica u otras formas de administración, que incluyen, por ejemplo, inyección intravenosa, intradérmica, intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, intraocular, retrobulbar, intrapulmonar (por ejemplo, fármacos en aerosol) o subcutánea (incluso la administración de depósito para liberación a largo plazo, por ejemplo, incorporado por debajo de la cápsula esplénica, en el cerebro o en la córnea), administración sublingual, anal o vaginal, o implantación quirúrgica, por ejemplo, incorporado por debajo de la cápsula esplénica, en el cerebro o en la córnea. El tratamiento puede consistir en una dosis única o una pluralidad de dosis durante un período de tiempo. En general, los usos y métodos descritos en la presente pueden implicar la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor selectivo dual de PI3K delta y gamma (tal como el Compuesto (A) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) junto con uno o más diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulgentes, adyuvantes y/o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico, según lo descrito anteriormente.

[115] La presente invención se ilustra ahora adicionalmente por medio de ejemplos biológicos.

Ejemplo 1

Efecto antiproliferativo del Compuesto (A) en líneas celulares de linfoma de linfocitos T (Ensayo MTT)

[116] El Compuesto (A) se probó a través de un panel de líneas celulares de linfoma de linfocitos T (Jurkat, MOLT-4, CCRF-CEM, HuT-78, HuT-102, Sez4 y HH). Las células se colocaron en placas de 96 cavidades y se incubaron con las concentraciones deseadas del Compuesto A durante 48-72 h. Al final del período de incubación, se agregó MTT (bromuro de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). La placa se colocó en un agitador durante 5 minutos para mezclar el formazán y la densidad óptica a 560 nM se midió en un espectrofotómetro. Se graficaron datos sobre el cálculo de las concentraciones de IC₅₀ con Graphpad Prism.

[117] AKT, una serina treonina quinasa media los efectos corriente abajo de la actividad de PI3K y modula varios procesos celulares, incluso la supervivencia y el crecimiento. La reducción de pAKT por el Compuesto (A) en líneas celulares representativas se determinó mediante transferencia Western con un anticuerpo fosfo-AKT (Ser⁴⁷³). La intensidad de la banda se midió y cuantificó con el *software* ImageJ y se normalizó a actina.

[118] **Resultados:** el Compuesto (A) mostró inhibición de crecimiento (Figura 1) y Fosfo-AKT (Figura 2) en las líneas celulares de linfoma T. El Compuesto (A) causó una reducción dependiente de la dosis en la proliferación y la expresión endógena de pAKT en todas las líneas celulares de linfoma de linfocitos T.

Ejemplo 2

Inducción de Caspasa 3 por el Compuesto (A)

[119] Se incubaron células (Jurkat, MOLT-4, CCRF-CEM, HuT-78 y HuT-102) con las concentraciones deseadas del Compuesto (A) durante 48 h. Se usó una cantidad igual de células por cavidad ($0,3 \times 10^6$ células). Se determinó un aumento de la apoptosis manifestada por una elevación en los niveles de caspasa-3 con un kit de Caspasa-3 de Millipore. La inducción de Caspasa 3 por el Compuesto A se midió fluorimétricamente.

[120] **Resultados:** se observó un aumento dependiente de la dosis en caspasa-3 con el Compuesto (A) (Figura 3).

Ejemplo 3

Efecto del Compuesto (A) sobre células primarias derivadas de paciente

[121] También se estudió el efecto del Compuesto (A) sobre pAKT en células primarias derivadas de paciente. Se purificaron linfocitos T malignos de pacientes con linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) donantes (n=6) mediante clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) y se los cultivó durante la noche en RPMI/1 % de BSA. Las células se incubaron con las concentraciones deseadas del Compuesto (A) durante 1,5 h, seguido de activación con una mezcla de citocinas (20 ng/ml de IL2 + 5 ng/ml de IL7 + 10 ng/ml de IL15 + 10 % de FBS) durante 30 min. El pAKT se estimó con Phosphoflow y se normalizó a AKT total. Los datos se analizaron mediante análisis con *software* Prism 5.0. Para los ensayos de apoptosis, se cultivaron células purificadas con FACS de donantes con CTCL (n=4) en RPMI/10 % de FBS + 20 ng/ml de IL2 + 5 ng/ml de IL7 + 10 ng/ml de IL15 con y sin Compuesto (A), LY294002, o camptotecina durante 48 h. La apoptosis se analizó mediante tinción con anexina V/PI.

[122] **Resultados:** el Compuesto (A) demostró inhibición dependiente de la dosis de pAKT (Figura 4) y aumentos dependientes de la dosis en la apoptosis (Figura 5) en linfocitos T malignos purificados.

Ejemplo 4

Los efectos antitumorales del Compuesto (A) en el xenoinjerto de linfoma de linfocitos T

[123] El efecto antitumoral del Compuesto (A) se determinó en un modelo de xenoinjerto de ratón subcutáneo MOLT-4 (que representa la línea celular de linfoblastos T humanos). Brevemente, se inyectaron 10^6 células en la región de flanco. Los ratones se aleatorizaron según el peso corporal en dos grupos de cinco. Una semana después de la inyección de células tumorales, los ratones recibieron el vehículo, administración oral del Compuesto (A) a 50 mg/kg/BID de Compuesto (A), o administración de citarabina (Ara-C), durante un período de estudio de 18 días. Al final del período de estudio, se sacrificaron los animales y se extrajeron los tumores.

[124] Los datos revelaron que los ratones toleraron la dosis diaria de 50 mg/kg de Compuesto (A) sin pérdida de peso corporal o efectos adversos notables. A la dosis probada, el Compuesto (A) retrasó significativamente el crecimiento tumoral en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

[125] **Resultados:** el Compuesto (A) demostró un retraso significativo en el crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de leucemia humana MOLT-4 (Figura 6).

Ejemplo 5

Efecto del Compuesto (A) en pacientes con PTCL y CTCL

Diseño de ensayo

[126] Este es un estudio de diseño 3+3 de Fase I/Ib en pacientes con linfoma de linfocitos T recidivante o refractario

[127] El Compuesto (A) (tenalisib) se administró por vía oral dos veces al día en ciclos de 28 días y se evaluaron las toxicidades limitativas de la dosis (DLT) durante el primer ciclo.

[128] Se permitió el aumento de la dosis intrapaciente después de la seguridad de dosis más altas.

Objetivos primarios: seguridad, farmacocinética (PK), dosis máxima tolerada (MTD)

Objetivos secundarios: farmacodinámica, tasa de respuesta global (ORR), duración de la respuesta (DOR)

Criterios clave de elegibilidad

[129] Linfoma no Hodgkin de linfocitos T confirmado histológicamente.

[130] Recidivante después de, o refractario a ≥ 1 tratamientos previos, y no elegibles para trasplante y/o tratamiento aprobado; estado de rendimiento de ECOG ≤ 2 ; paciente con enfermedad medible o evaluable; función adecuada del sistema de órganos: ANC $\geq 750/\mu\text{l}$; plaquetas $\geq 50 \text{ K}/\mu\text{l}$.

[131] Un tratamiento previo inhibidor de PI3K/BTK/mTOR era un criterio de exclusión.

[132] La demografía de pacientes se proporciona a continuación.

Datos demográficos de pacientes

DEMOGRAFÍA	PTCL (n=28)	CTCL (n=30)	Todas (n=58)
Edad (años), mediana (rango)	63 (40-89)	68 (39-84)	66,5 (39-89)
Sexo			
Hombre, n (%)	17 (61)	13 (43)	30 (52)
Mujer, n (%)	11 (49)	17 (57)	28 (48)
Tratamientos previos, mediana (rango)	3 (1-7)	5,5 (2-15)	4 (1-15)
Pacientes con ≥ 3 tratamientos, n (%)	17 (61)	26 (87)	43 (74)
Pacientes con ≥ 5 tratamientos, n (%)	6 (21)	19 (63)	25 (43)
Etapas, 3 o 4, n (%)	26 (93)	15 (50)	41 (71)
ECOG, 0/1/2	20/8/0	26/4/0	46/12/0
Estado patológico			
Recidiva, n (%)	18 (64)	13 (43)	31 (53)
Refractario, n (%)	10 (36)	17 (57)	27 (47)

Resultados: la actividad antitumoral del Compuesto (A) se muestra en las Figuras 7a, 7b y 8. Los resultados se proporcionan en la Tabla 1 a continuación, donde se muestra la duración del tratamiento en pacientes evaluables en lo que respecta a eficacia PTCL (n = 15) y CTCL (n = 20).

Tabla 1

Población	Pacientes	Mejor respuesta observada n (%)					DCR (CR+PR+SD)
	Tratados/ Evaluables (n)	ORR	CR	PR	SD	PD	
Todas	58/35	16 (46)	3 (9)	13 (37)	11 (31)	8 (23)	26 (74)
PTCL	28/15	7 (47)	3 (20)	4 (27)	4 (27)	4 (27)	10 (74)
CTCL	30/20	9 (45)	-	9 (45)	7 (35)	4 (20)	16 (80)

ORR = tasa de respuesta objetiva; CR = respuesta completa; PR = respuesta parcial; DE = enfermedad estable; PD = enfermedad progresiva; DCR = tasa de control de la enfermedad

[133] 23 pacientes (13 PTCL; 10 CTCL) no fueron considerados para el análisis de eficacia debido a la rápida progresión de la enfermedad según el protocolo.

[134] Mediana de la duración del tratamiento: PTCL [1,9 meses (0,4, 20,67)], CTCL [3,45 meses (0,7, 20,56)]

[135] A pesar de que la presente invención se describió en referencia a formas de realización particulares, debe comprenderse que estas formas de realización son simplemente ilustrativas de los principios y las aplicaciones de la presente invención.

Por lo tanto, debe comprenderse que se pueden realizar numerosas modificaciones a las formas de realización ilustrativas y que se pueden idear otras disposiciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención como se describió anteriormente. Se pretende que la descripción anterior defina el alcance de la invención y que los métodos y las estructuras dentro del alcance de esta descripción y sus equivalentes estén abarcados por aquella.

[136] Todas las publicaciones y solicitudes de patentes y/o patentes citadas en esta solicitud se incorporan en la presente por referencia en la misma medida que si cada publicación individual o solicitud de patente se indicara específica e individualmente para incorporarse en la presente por referencia.