

MÉTODOS DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA CON DERIVADOS DE TETRAHIDRONAFTALENO COMO DEGRADADORES DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS

5 REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad y el beneficio de la solicitud de Estados Unidos núm. 63/023,067, presentada el 11 de mayo de 2020, la solicitud de Estados Unidos núm. 62/942,663, presentada el 2 de diciembre de 2019, la solicitud de Estados Unidos núm. 62/924,653, presentada el 22 de octubre de 2019, y la solicitud de Estados Unidos núm. 62/891,648, presentada el 26 de agosto de 2019, cuya totalidad se incorpora como referencia en la presente descripción.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

La presente solicitud se refiere al tratamiento del cáncer de mama, incluido el cáncer de mama ER+, HER2- localmente avanzado o metastásico, que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) a un sujeto que necesita tratamiento.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

En los Estados Unidos (EUA), el cáncer de mama es la segunda causa principal de muerte por cáncer en mujeres, y se prevé que aproximadamente 41,000 mujeres mueran a causa del cáncer de mama en 2018. Si bien el cáncer de mama es menos frecuente en los hombres, los hombres representan aproximadamente el 1 % de todos los casos de diagnóstico reciente, y se proyecta que casi 500 hombres mueran a causa de su enfermedad en 2018 (Seigel R. L. y otros Cancer Statistics, CA Cancer J Clin. 2018, 68(1);7-30.).

Se estima que hasta enero de 2017, aproximadamente 155 000 mujeres con cáncer de mama metastásico (mBC) vivían en los EUA. También se informó que la cantidad de mujeres que viven con mBC está aumentando principalmente debido a las mejoras en el tratamiento y el envejecimiento de la población de los EUA. La cantidad estimada de mujeres con mBC aumentó un 17 % de 2000 a 2010 y se proyecta que aumente un 31 % de 2010 a 2020 (Mariotto A. B. y otros “Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States” Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2017, 26(6):809-815.).

Las opciones de tratamiento para el cáncer de mama avanzado o el mBC dependen de muchos factores diferentes, incluido si los tumores expresan receptores hormonales, es decir, receptor de

estrógenos (ER) y/o receptor de progesterona, o receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). El estándar de atención para las mujeres con mBC es la terapia endocrina, la quimioterapia y/o la terapia dirigida sola o en combinación. Los pacientes con mBC positivo para ER (ER+) y negativo para HER2 (HER2-) se tratan con terapia endocrina, a veces en combinación con fármacos dirigidos tales como los inhibidores de CDK4/6 (CDKi). En pacientes con enfermedad agresiva o cuya enfermedad continúa progresando con la terapia endocrina, puede recetarse la quimioterapia.

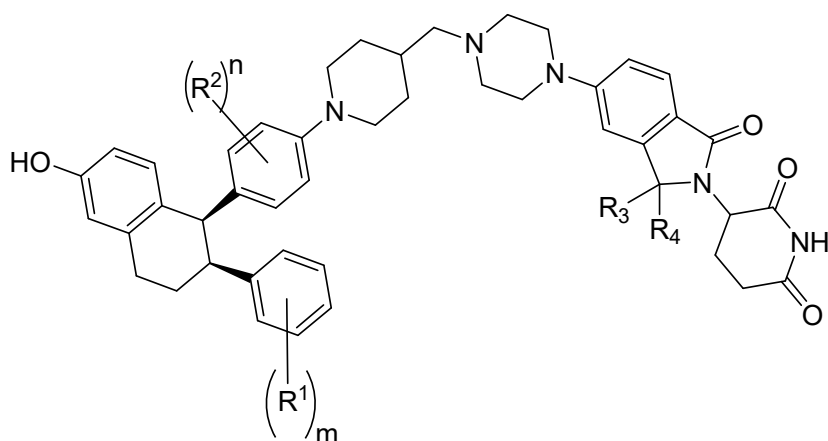
El estándar de atención actual para las mujeres con mBC ER+, HER2- es la terapia endocrina +/- CDKi o inhibidor de mTOR. Las terapias endocrinas incluyen ablación o supresión ovárica (para mujeres premenopáusicas), tamoxifeno (un modulador de selección de ER), inhibidores de la aromatasa y fulvestrant (un SERD). El cáncer de mama metastásico sigue siendo incurable, y la secuenciación de las terapias endocrinas es el enfoque recomendado para el tratamiento del cáncer de mama ER+. La adición de agentes dirigidos, incluidos CDKi e inhibidores de mTOR, a una cadena principal de la terapia endocrina mejora aún más los resultados de los pacientes.

Fulvestrant se considera el componente fundamental de los regímenes endocrinos dirigidos a ER en el contexto de enfermedad avanzada, y actúa mediante un mecanismo indirecto de degradación de proteínas, lo que da como resultado la desestabilización del ER. El fulvestrant como agente único se dosifica a 500 mg IM los días 1, 15 y 29, y después una vez al mes al mes. La eficacia del fulvestrant se estableció mediante la comparación con el inhibidor selectivo de la aromatasa anastrozol en 2 ensayos clínicos aleatorizados y controlados en mujeres posmenopáusicas con mBC localmente avanzado (Información de prescripción completa de Astra Zeneca Faslodex, revisada 03/2019). Todas las pacientes habían progresado después de la terapia previa con un antiestrógeno o progestina para el cáncer de mama en el contexto de adyuvante o de enfermedad avanzada. En ambos ensayos, los pacientes elegibles con enfermedad medible y/o evaluable se aleatorizaron para recibir ya sea 250 mg de fulvestrant IM una vez al mes (28 días + 3 días) o 1 mg de anastrozol por vía oral una vez al día. Los resultados de los ensayos, después de una duración mínima de seguimiento de 14.6 meses, descartaron la inferioridad de fulvestrant frente a anastrozol. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global (OS) entre los 2 grupos de tratamiento después de una duración de seguimiento de 2 años o más. Un tercer estudio comparó la dosis de 500 mg de fulvestrant con la dosis de 250 mg de fulvestrant. Los resultados de este estudio después de una duración mínima de seguimiento de 18 meses demostraron que la supervivencia libre de progresión (PFS) fue significativamente superior desde

el punto de vista estadístico con 500 mg de fulvestrant en comparación con 250 mg de fulvestrant (6.5 meses frente a 5.4 meses, respectivamente). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la OS entre los 2 grupos de tratamiento (25.1 meses para el grupo de 500 mg de fulvestrant y 22,8 meses para el grupo de 250 mg de fulvestrant). Las tasas de respuesta global fueron similares; la tasa de respuesta para la dosis de 500 mg fue del 13,8 % (intervalos de confianza [IC] del 95 %: 9.7-18.8 %) y para la dosis de 250 mg fue del 14.6 % (IC: 10.5-19.4 %) (Información de prescripción completa de Astra Zeneca Faslodex, revisada 03/2019).

SUMARIO DE LA DESCRIPCIÓN

En un aspecto, esta solicitud se refiere a un método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I),



(I), o una de sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada R^1 y cada R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, OR_5 , $N(R_5)(R_6)$, NO_2 , CN , $SO_2(R_5)$, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 ;

tanto R_3 como R_4 son hidrógeno o, tomados junto con el carbono al que se unen, forman un carbonilo;

cada R_5 y cada R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 ;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4.

En una modalidad, el cáncer de mama es ER+, HER2-.

En una modalidad, el cáncer de mama es metastásico o localmente avanzado.

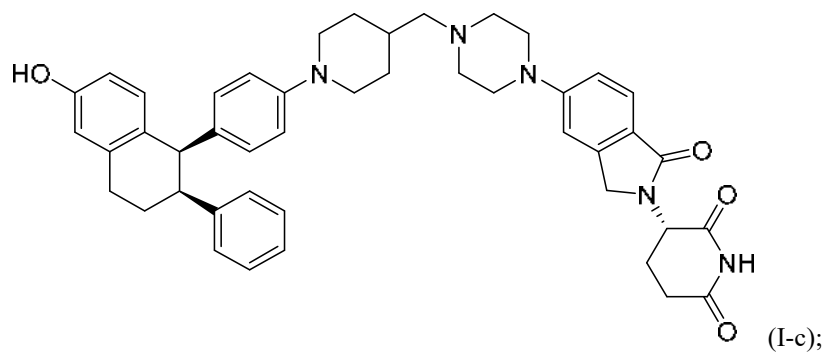
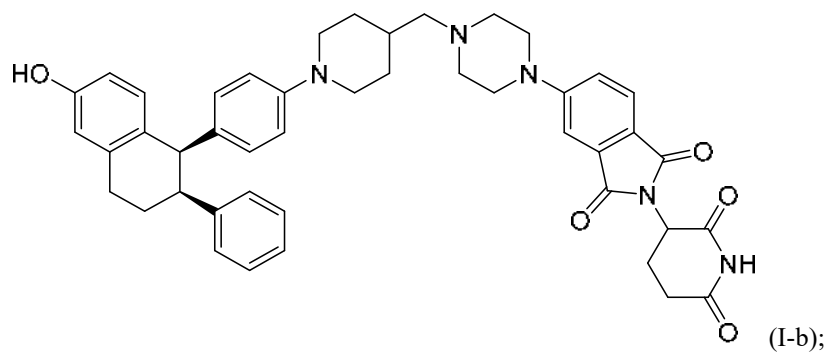
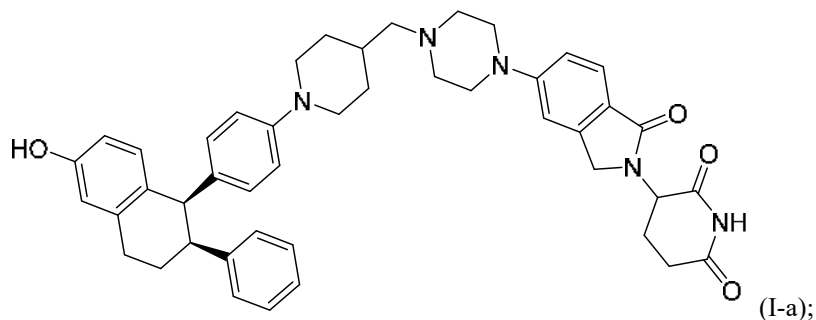
En una modalidad, cada R¹ y cada R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo y OR₅.

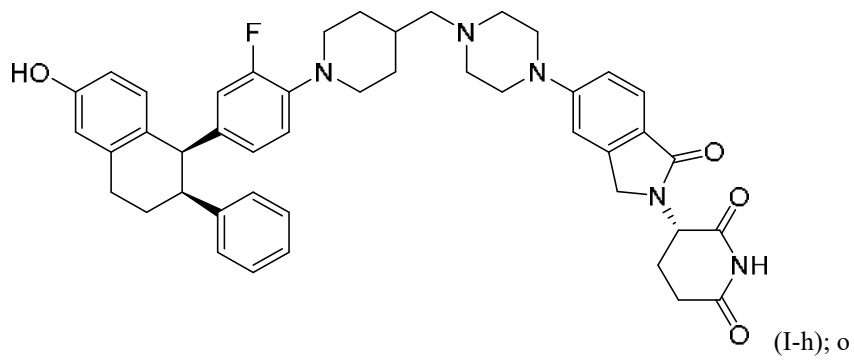
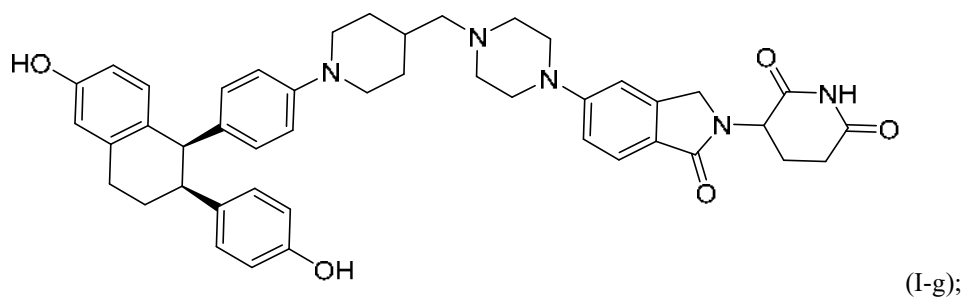
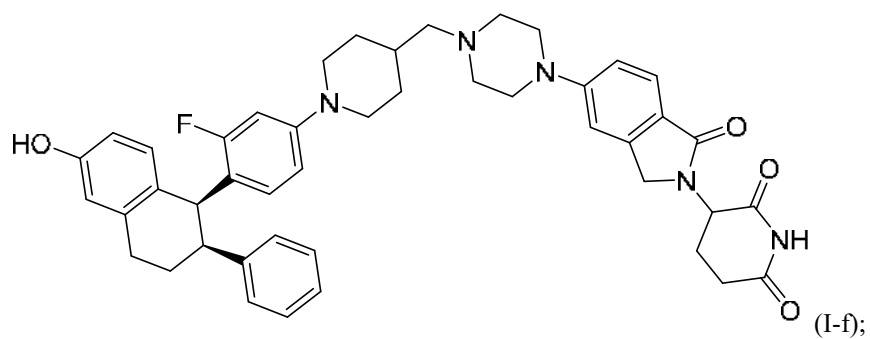
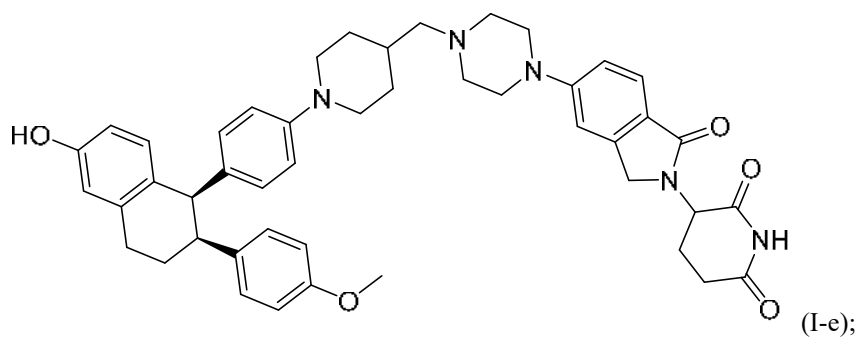
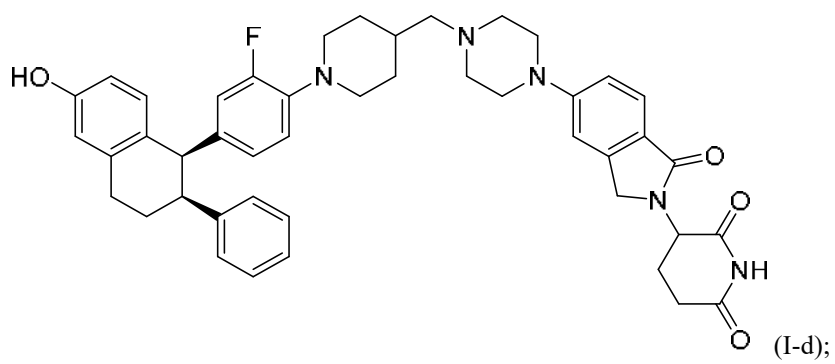
5 En una modalidad, ambos R₃ y R₄ son hidrógeno.

En una modalidad, R₃ y R₄, tomados junto con el carbono al que se unen, forman un carbonilo.

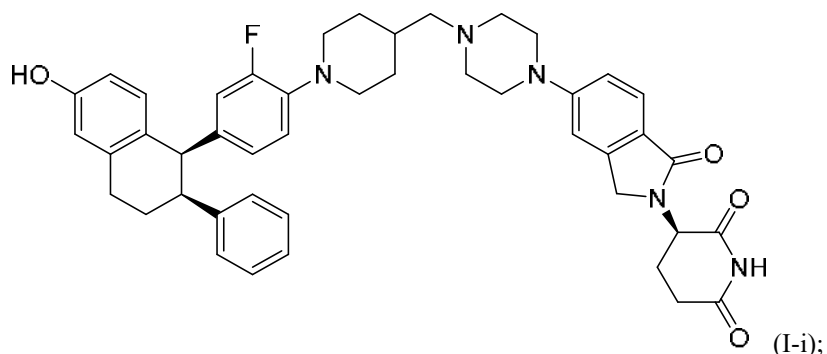
En una modalidad, m y n son cada uno 0. En una modalidad, m y n son cada uno 1. En una modalidad, uno de m y n es 0 y el otro es 1. Por ejemplo, en una modalidad m es 0 y n es 1. En otra modalidad, m es 0 y n es 1.

10 En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es:





30



- 5
- 10 o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
- En una modalidad, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable de estos.
- 15 En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se administra por vía oral al sujeto.
- En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto una vez al día. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la
- 20 Fórmula (I) se administra al sujeto todos a la vez o se administra en dos, tres, o cuatro porciones.
- En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) es aproximadamente 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, o 30 mg.
- En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1,000 mg.
- 25 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 700 mg.
- En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg.
- En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) es de
- 30 aproximadamente 30 mg a aproximadamente 120 mg.
- En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg,

aproximadamente 30 a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 40 a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 60 a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 70 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 80 a aproximadamente 110 mg, aproximadamente 90 a aproximadamente 120 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 130 mg, aproximadamente 110 a aproximadamente 140 mg, aproximadamente 120 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 130 a aproximadamente 160 mg, aproximadamente 140 a aproximadamente 170 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 180 mg, aproximadamente 160 a aproximadamente 190 mg, aproximadamente 170 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 180 a aproximadamente 210 mg, aproximadamente 190 a aproximadamente 220 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 230 mg, aproximadamente 210 a aproximadamente 240 mg, aproximadamente 220 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 230 a aproximadamente 260 mg, aproximadamente 240 a aproximadamente 270 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 280 mg, aproximadamente 260 a aproximadamente 290 mg, aproximadamente 270 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 280 a aproximadamente 310 mg, aproximadamente 290 a aproximadamente 320 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 330 mg, aproximadamente 310 a aproximadamente 340 mg, aproximadamente 320 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 330 a aproximadamente 360 mg, aproximadamente 340 a aproximadamente 370 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 380 mg, aproximadamente 360 a aproximadamente 390 mg, o aproximadamente 370 a aproximadamente 400 mg.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 3,500 ng*hr/ml, aproximadamente 3,600 ng*hr/ml, aproximadamente 3,700 ng*hr/ml, aproximadamente 3,800 ng*hr/ml, aproximadamente 3,900 ng*hr/ml, aproximadamente 4,000 ng*hr/ml, aproximadamente 4,100 ng*hr/ml, aproximadamente 4,200 ng*hr/ml, aproximadamente 4,300 ng*hr/ml, aproximadamente 4,400 ng*hr/ml, aproximadamente 4,500 ng*hr/ml, aproximadamente 4,600 ng*hr/ml, aproximadamente 4,700 ng*hr/ml, aproximadamente 4,800 ng*hr/ml, aproximadamente 4,900 o aproximadamente 5,000 ng*hr/ml.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 3,500 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,000 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que

aproximadamente 3,600 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,100 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 3,700 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,200 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 3,800 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,300 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 3,900 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,400 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,000 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,500 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,100 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,600 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,200 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,700 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,300 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,800 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,400 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,900 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,500 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 5,000 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,600 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 5,100 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,700 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 5,200 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,800 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 5,300 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como

resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,900 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 5,400 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 5,000 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 5,500 ng*hr/ml.

- 5 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 4,000 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,200 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 3,900 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,300 ng*hr/ml. En una
- 10 modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 3,800 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,400 ng*hr/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 3,700 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,500 ng*hr/ml. En una
- 15 modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 3,600 ng*hr/ml y menor que aproximadamente 4,600 ng*hr/ml.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{máx}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 200 ng/ml, aproximadamente 205

20 ng/ml, aproximadamente 210 ng/ml, aproximadamente 215 ng/ml, aproximadamente 220 ng/ml, aproximadamente 225 ng/ml, aproximadamente 230 ng/ml, aproximadamente 235 ng/ml, aproximadamente 240 ng/ml, aproximadamente 245 ng/ml, aproximadamente 250 ng/ml.

- En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{máx}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 200 ng/ml y menor que
- 25 aproximadamente 220 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{máx}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 205 ng/ml y menor que aproximadamente 225 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{máx}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 210 ng/ml y menor que aproximadamente 230 ng/ml.
- 30 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{máx}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 215 ng/ml y menor que aproximadamente 235 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del

compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 220 ng/ml y menor que aproximadamente 240 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 225 ng/ml y menor que aproximadamente 245 ng/ml.

- 5 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 230 ng/ml y menor que aproximadamente 250 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 235 ng/ml y menor que aproximadamente 255 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 240 ng/ml y menor que aproximadamente 260 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 245 ng/ml y menor que aproximadamente 265 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 250 ng/ml y menor que aproximadamente 270 ng/ml.
- 10
- 15

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 214 ng/ml y menor que aproximadamente 236 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del

- 20 compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 213 ng/ml y menor que aproximadamente 237 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 212 ng/ml y menor que aproximadamente 238 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 211 ng/ml y menor que aproximadamente 239 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 210 ng/ml y menor que aproximadamente 240 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 205 ng/ml y menor que aproximadamente 245 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como
- 25
- 30

resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 200 ng/ml y menor que aproximadamente 250 ng/ml.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 223 ng/ml y menor que

5 aproximadamente 225 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 222 ng/ml y menor que aproximadamente 226 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 221 ng/ml y menor que aproximadamente 227 ng/ml.

10 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 220 ng/ml y menor que aproximadamente 228 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 219 ng/ml y menor que aproximadamente 229 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 218 ng/ml y menor que aproximadamente 230 ng/ml.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 217 ng/ml y menor que aproximadamente 231 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 216 ng/ml y menor que aproximadamente 232 ng/ml. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 215 ng/ml y menor que aproximadamente 233 ng/ml.

20 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado una $C_{\text{máx}}$ media al día 15 mayor que aproximadamente 214 ng/ml y menor que aproximadamente 234 ng/ml.

25 En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se formula como una tableta. En una modalidad, la tableta comprende un compuesto de la Fórmula (I) y, opcionalmente, uno o más de los siguientes: emulsionante; surfactante; aglutinante; desintegrante; deslizante; y lubricante. En una modalidad, el emulsionante es hipromelosa. En una modalidad, el surfactante es succinato de polietilenglicol de vitamina E. En una modalidad, el aglutinante es celulosa microcristalina o monohidrato de lactosa. En una modalidad, el desintegrante es croscarmelosa de sodio. En una

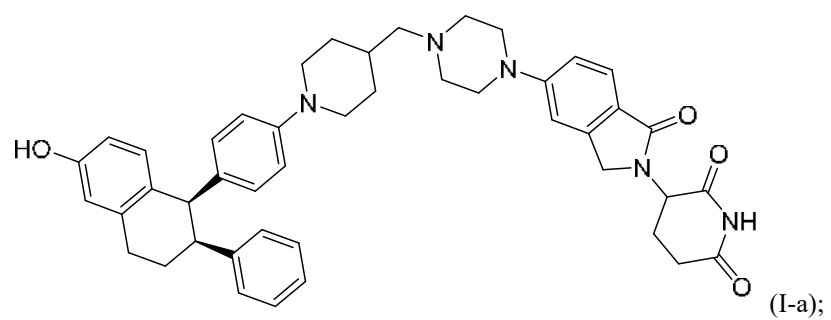
modalidad, el deslizante es dióxido de silicio. En una modalidad, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una modalidad, el sujeto que necesita tratamiento está en un estado de alimentación. En una modalidad, el sujeto que necesita tratamiento está en estado de ayuno.

En un aspecto, esta solicitud se refiere a un método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente descripción, que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 al sujeto que lo necesite. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es SHR6390, trilaciclib, lerociclib, AT7519M, dinaciclib, ribociclib, abemaciclib, o palbociclib. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib.

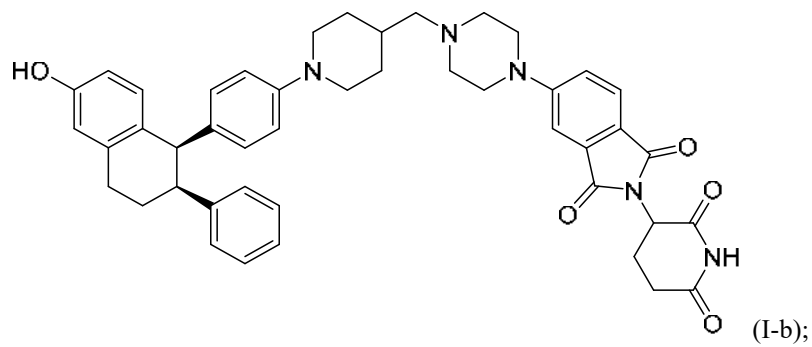
En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra al sujeto una vez al día. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib es de 60 mg, 75 mg, 100 mg, o 125 mg. En una modalidad, el palbociclib se administra una vez al día durante un máximo de 21 días consecutivos, seguido un máximo de 7 días consecutivos de un periodo sin tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento con palbociclib seguido de un periodo sin tratamiento se repite una, dos, tres, cuatro, cinco o más veces. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) se administra una vez al día durante 21 hasta días consecutivos, seguido de un máximo de 7 días consecutivos de un periodo sin tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento con el compuesto de la fórmula (I) seguido de un periodo sin tratamiento se repite una, dos, tres, cuatro, cinco, o más veces. En una modalidad, la administración del compuesto de la Fórmula (I) y palbociclib al sujeto que lo necesite ocurre cuando el sujeto está en estado de alimentación. En una modalidad, la administración del compuesto de la Fórmula (I) y palbociclib al sujeto que lo necesite ocurre cuando el sujeto está en estado de ayuno.

En un aspecto, esta solicitud se refiere a un método para tratar el cáncer de mama metastásico en un sujeto que lo necesite, que comprende una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de la Fórmula (I), se selecciona del grupo que consiste en:

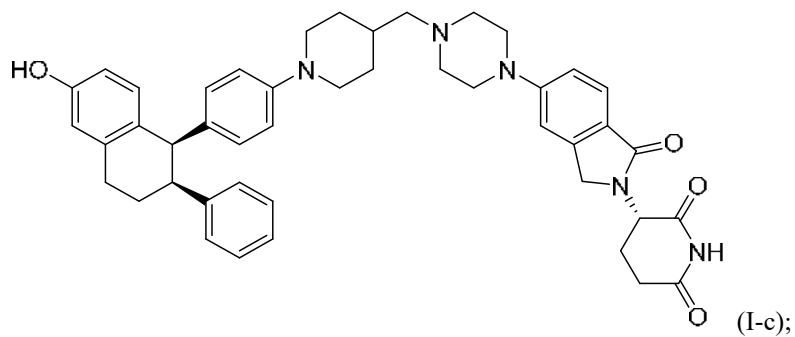
5



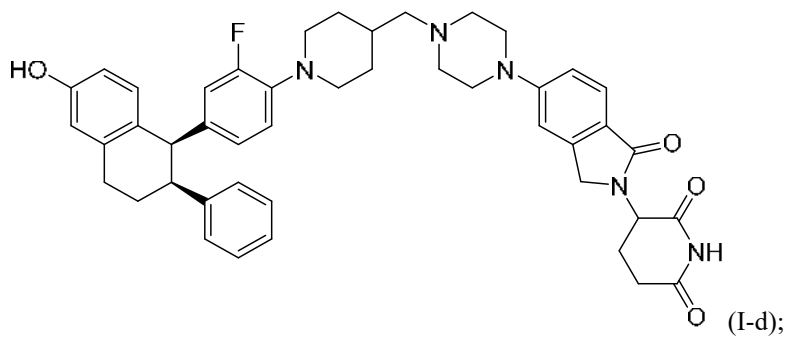
10



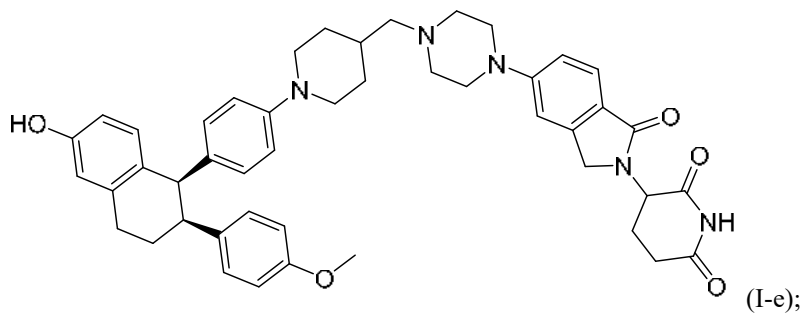
15

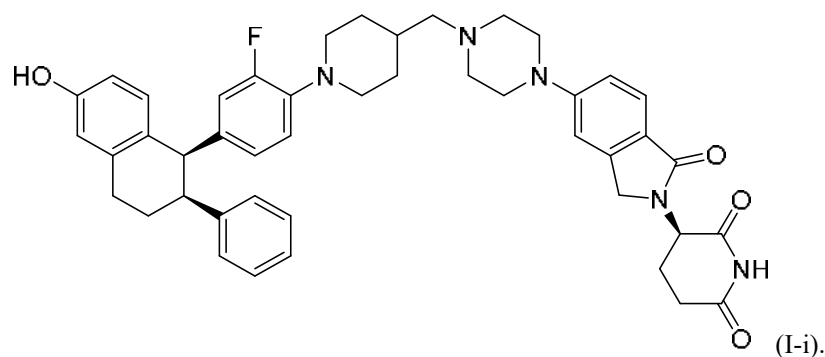
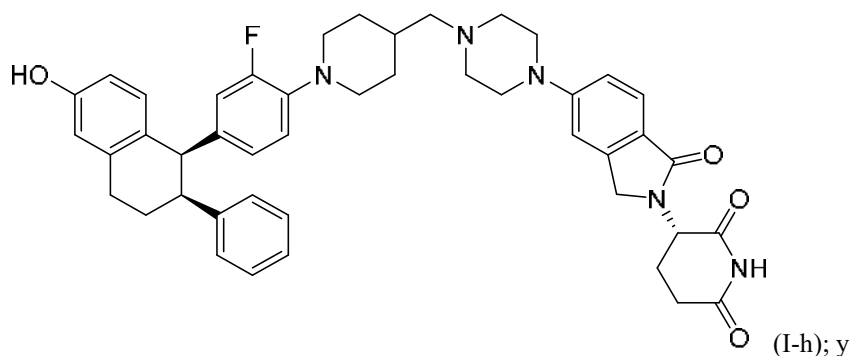
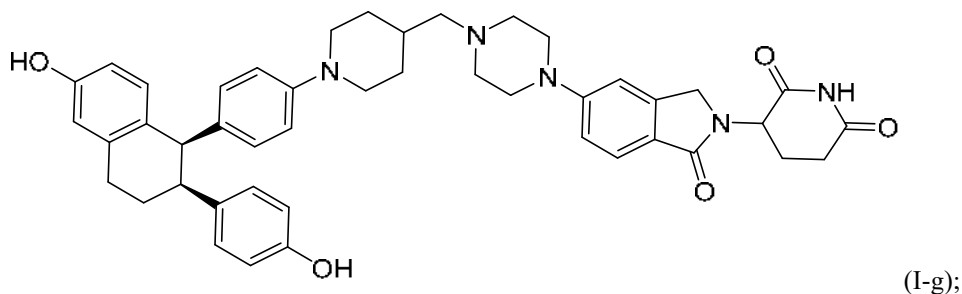
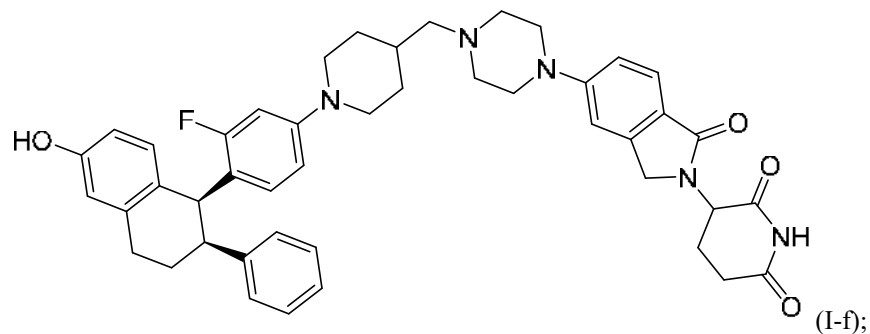


20



25





En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto todos a la vez o se administra en dos, tres, o cuatro porciones.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 1,000 mg.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg,

aproximadamente 30 a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 40 a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 60 a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 70 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 80 a aproximadamente 110 mg, aproximadamente 90 a aproximadamente 120 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 130 mg, aproximadamente 110 a aproximadamente 140 mg, aproximadamente 120 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 130 a aproximadamente 160 mg, aproximadamente 140 a aproximadamente 170 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 180 mg, aproximadamente 160 a aproximadamente 190 mg, aproximadamente 170 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 180 a aproximadamente 210 mg, aproximadamente 190 a aproximadamente 220 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 230 mg, aproximadamente 210 a aproximadamente 240 mg, aproximadamente 220 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 230 a aproximadamente 260 mg, aproximadamente 240 a aproximadamente 270 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 280 mg, aproximadamente 260 a aproximadamente 290 mg, aproximadamente 270 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 280 a aproximadamente 310 mg, aproximadamente 290 a aproximadamente 320 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 330 mg, aproximadamente 310 a aproximadamente 340 mg, aproximadamente 320 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 330 a aproximadamente 360 mg, aproximadamente 340 a aproximadamente 370 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 380 mg, aproximadamente 360 a aproximadamente 390 mg, o aproximadamente 370 a aproximadamente 400 mg.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se formula como una tableta.

En un aspecto, esta solicitud se refiere a un método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), en donde el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), Fórmula (I-i), o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 al sujeto que lo necesite. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es SHR6390, trilaciclib, lerociclib, AT7519M, dinaciclib, ribociclib, abemaciclib, o palbociclib. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib.

En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra al mismo tiempo que la administración de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i). En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i). En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i). En algunas modalidades para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la administración de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i) y la administración de palbociclib se separan en el tiempo de manera que los dos compuestos, y sus respectivos excipientes (si están presentes), no se mezclan en el estómago del sujeto.

En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la

Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, o al menos 30 minutos antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i). En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra al menos 30 minutos antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i). En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra entre 30 y 60 minutos antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i).

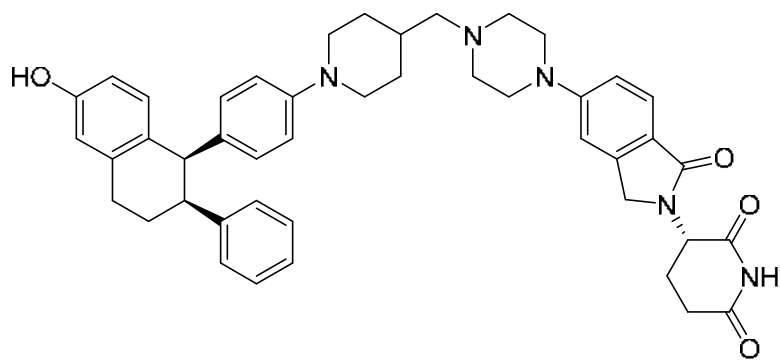
En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, o al menos 30 minutos después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i). En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula

(I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra al menos 30 minutos después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i). En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra entre 30 y 60 minutos después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i).

En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i), y que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib se administra al sujeto una vez al día. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib es de 60 mg, 75 mg, 100 mg, o 125 mg. En una modalidad, el palbociclib se administra una vez al día durante un máximo de 21 días consecutivos, seguido un máximo de 7 días consecutivos de un periodo sin tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento con palbociclib seguido de un periodo sin tratamiento se repite una, dos, tres, cuatro, cinco o más veces. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i) se administra una vez al día durante un máximo de 21 días consecutivos, seguido de un máximo de 7 días consecutivos de un periodo sin tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento con el compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i) seguido de un periodo sin tratamiento se repite uno, dos, tres, cuatro, cinco, o más veces. En una modalidad, la administración del compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i) y palbociclib al sujeto que lo necesite se produce cuando el sujeto está en estado de alimentación. En una modalidad, la administración del compuesto de la Fórmula (I-a), Fórmula (I-

b), Fórmula (I-c), Fórmula (I-d), Fórmula (I-e), Fórmula (I-f), Fórmula (I-g), Fórmula (I-h), o Fórmula (I-i) y palbociclib al sujeto que lo necesite se produce cuando el sujeto está en estado de ayuno.

En un aspecto, esta solicitud se refiere a un método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende: (i) una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c),



, o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) una vez al día, la administración oral de palbociclib. En un aspecto, esta solicitud se refiere a un método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende: (i) una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c) y (ii) una vez al día, la administración oral de palbociclib. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I-c) es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 1,000 mg. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de palbociclib es de 60 mg, 75 mg, 100 mg, o 125 mg. En una modalidad, el palbociclib se administra una vez al día durante un máximo de 21 días consecutivos, seguido un máximo de 7 días consecutivos de un periodo sin tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento con palbociclib seguido de un periodo sin tratamiento se repite una, dos, tres, cuatro, cinco o más veces. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I-c) se administra una vez al día durante un máximo de 21 días consecutivos, seguido de un máximo de 7 días consecutivos de un periodo sin tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento con el compuesto de la fórmula (I-c) seguido de un periodo sin tratamiento se repite una, dos, tres, cuatro, cinco, o más veces. En una modalidad, la administración del compuesto de la Fórmula (I-c) y palbociclib al sujeto que lo necesite se produce cuando el sujeto está en estado de alimentación. En una modalidad, la administración del compuesto de la Fórmula (I-c) y palbociclib al sujeto que lo necesite se produce cuando el sujeto está en estado de ayuno.

En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c) y, además, una vez al día, la administración oral de palbociclib, la administración de un compuesto de la Fórmula (I-c) y la administración de palbociclib se separan

5 en el tiempo de manera que los dos compuestos, y sus respectivos excipientes (si están presentes), no se mezclan en el estómago del sujeto. En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c) y, además, una vez al día, la administración oral de palbociclib, el palbociclib se administra antes de la administración de un

10 compuesto de la Fórmula (I-c). En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c) y, además, una vez al día, la administración oral del palbociclib, el palbociclib se administra al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, o al menos 30 minutos antes de la administración del compuesto (I).

15 En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c) y, además, una vez al día, la administración oral de palbociclib, el palbociclib se administra al menos 30 minutos antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-c). En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo

20 necesite, que comprende una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c) y, además, una vez al día, la administración oral de palbociclib, el palbociclib se administra entre 30 y 60 minutos antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-c).

En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que

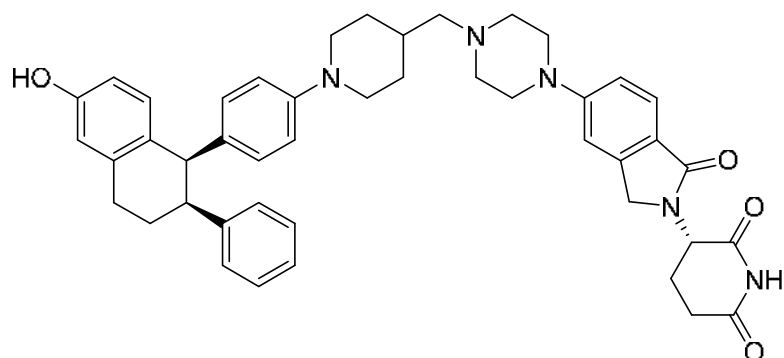
25 comprende una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c) y, además, una vez al día, la administración oral de palbociclib, el palbociclib se administra después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-c). En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un

30 compuesto de la Fórmula (I-c) y, además, una vez al día, la administración oral de palbociclib, el palbociclib se administra al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, o al menos 30 minutos después de la administración del compuesto de la Fórmula (I-c). En una

modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c) y, además, una vez al día, la administración oral de palbociclib, el palbociclib se administra al menos 30 minutos después de la administración de un compuesto de la

5 Fórmula (I-c). En una modalidad, para el método para tratar el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c) y, además, una vez al día, la administración oral de palbociclib, el palbociclib se administra entre 30 y 60 minutos después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I-c).

10 En un aspecto, esta solicitud se refiere a un método para la degradación selectiva del receptor de estrógenos en un paciente que comprende: (i) una vez al día, la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c),

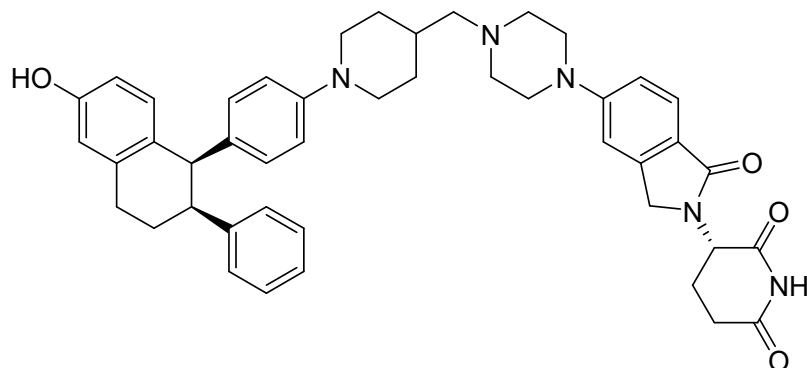


, o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y

20 (ii) una vez al día, la administración oral de palbociclib.

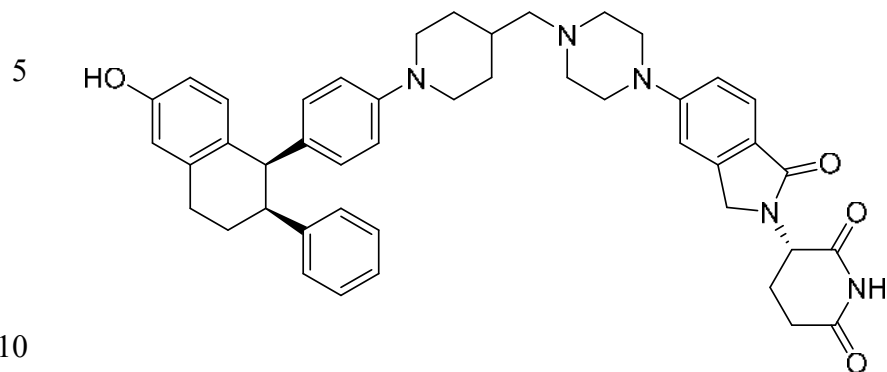
En un aspecto, esta solicitud se refiere a un método para inhibir una cinasa dependiente de ciclina en un sujeto que lo necesite que comprende: (i) una vez al día, la administración oral de una

25 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c),



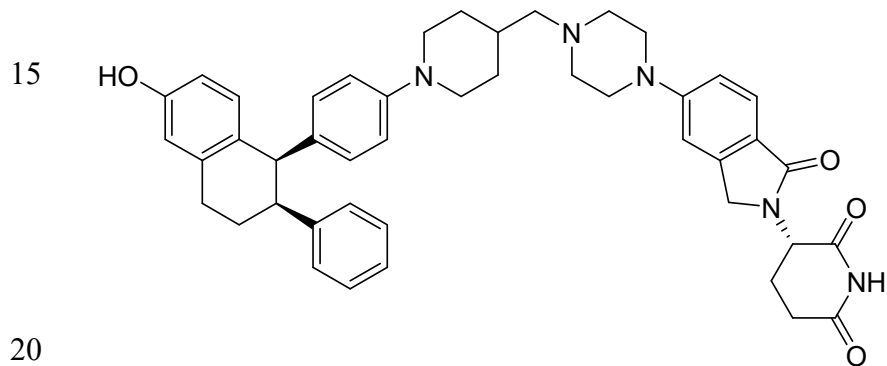
o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y (ii) una vez al día, la administración oral de palbociclib.

En un aspecto, esta solicitud se refiere a un kit que comprende: un compuesto de la Fórmula (I-c),



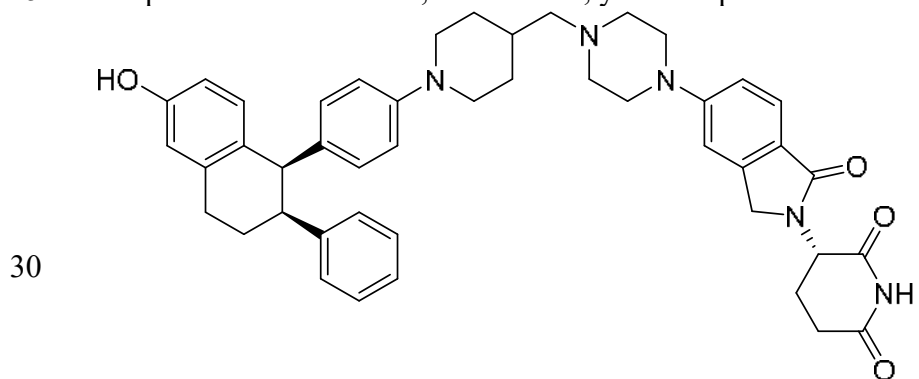
, palbociclib e instrucciones de uso.

En un aspecto, esta solicitud se refiere a una composición líquida que comprende un surfactante, un solvente, y un compuesto de la Fórmula (I-c),



. En algunas modalidades, el surfactante es un derivado de sorbitán. En algunas modalidades, el surfactante es Tween 80. En algunas modalidades, el solvente es un polietilenglicol de bajo peso molecular (PEG). En algunas modalidades, el solvente es polietilenglicol (PEG)-400.

En un aspecto, esta solicitud se refiere al método para fabricar una composición líquida que comprende un surfactante, un solvente, y un compuesto de la Fórmula (I-c):



que comprende la etapa de añadir el solvente a un volumen separado en partes iguales del surfactante. En algunas modalidades, el método comprende además la etapa de añadir un compuesto de la Fórmula (I-c) a una mezcla del solvente y el surfactante. En algunas modalidades, el surfactante es un derivado de sorbitán. En algunas modalidades, el surfactante es Tween 80. En algunas modalidades, el solvente es un polietilenglicol de bajo peso molecular (PEG). En algunas modalidades, el solvente es polietilenglicol (PEG)-400.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra los resultados de experimentos de inhibición del crecimiento tumoral (volumen tumoral medio (mm^3) frente al tiempo) asociados con la administración oral, una vez al día del Compuesto (I-c) a dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg en comparación con el vehículo. A dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg del Compuesto (I-c), se observó inhibición del crecimiento tumoral (TGI) del 85 %, 98 % y 124 %, respectivamente, en comparación con un grupo de control en un modelo de xenoinjerto de MCF7.

La Figura 2 es un experimento de inmunotransferencia Western que muestra la reducción de ER en los tumores de xenoinjerto de MCF7 en respuesta a la dosificación del Compuesto (I-c) de 3 mg/kg, 10 mg/kg, y 30 mg/kg (oral, una vez al día).

La Figura 3 es un par de gráficos de líneas que muestran la concentración media del compuesto de la Fórmula (I-c) (ng/ml) durante el transcurso de 24 horas después de la dosis tanto el día 1 como el día 15 en un ensayo clínico de Fase I.

La Figura 4 es un gráfico de líneas que proporciona una representación de las concentraciones mínimas medias del Compuesto (I-c) (ng/ml) durante el transcurso de un ensayo clínico de Fase I.

La Figura 5 es un gráfico y un experimento de inmunotransferencia Western que muestra la actividad de degradación de $\text{ER}\alpha$ del Compuesto (I-c) después de 3 administraciones orales al día a 10 mg/kg.

La Figura 6 muestra los resultados de experimentos de inhibición del crecimiento tumoral (volumen tumoral medio (mm^3) frente al tiempo) asociados con la administración oral, una vez al día del Compuesto (I-c) durante 28 días a dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg, y 30 mg/kg en comparación con el vehículo. A dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg del Compuesto (I-c), se observó inhibición del crecimiento tumoral (TGI) del 85 %, 98 % y 124 %, respectivamente, en comparación con un grupo de control en un modelo de xenoinjerto de MCF7.

La Figura 7 son gráficos que muestran que las dosis orales diarias de 3 mg/kg, 10 mg/kg, y 30 mg/kg del Compuesto (I-c) durante 28 días reducen los niveles de ER α en >94 % en comparación con los ratones a los que se les administró el vehículo solamente.

La Figura 8 muestra los resultados de los experimentos de inhibición del crecimiento tumoral (volumen tumoral medio (mm³) frente al tiempo) asociados con la administración oral, una vez al día del Compuesto (I-c) a una dosis de 30 mg/kg durante 28 días, Compuesto (I-c) (30 mg/kg, oral, una vez al día durante 28 días) más palbociclib (administración oral, una vez al día a 60 mg/kg durante 28 días), fulvestrant (200 mg/kg, subcutánea dos veces por semana durante 2 semanas), y fulvestrant (200 mg/kg, subcutánea dos veces por semana durante 2 semanas) más palbociclib (administración oral, una vez al día a 60 mg/kg durante 28 días) en comparación con el vehículo. Cuando se comparó con la actividad del Compuesto (I-c) como agente único en este modelo (TGI del 105 %), la combinación del Compuesto (I-c) y palbociclib proporcionó regresiones tumorales significativas (TGI del 131 %). Por el contrario, el fulvestrant como agente único, que se administró por vía subcutánea, dio como resultado solo una inhibición modesta del crecimiento tumoral (TGI del 46 %), mientras que la combinación de fulvestrant y palbociclib dio como resultado una mejor inhibición del crecimiento tumoral (TGI del 108 %), pero no a los niveles alcanzados con el Compuesto (I-c) y palbociclib.

La Figura 9 muestra los resultados de experimentos de inhibición del crecimiento de xenoinjertos de MCF7 resistentes a tamoxifeno (volumen tumoral medio (mm³) frente al tiempo) asociados con la administración oral, una vez al día del Compuesto (I-c) a una dosis de 30 mg/kg durante 28 días en comparación con el palbociclib (60 mg/kg, oral, una vez al día durante 28 días), Compuesto (I-c) (30 mg/día, oral, una vez al día durante 28 días) más palbociclib (60 mg/kg, oral, una vez al día durante 28 días), y vehículo. Cuando el Compuesto (I-c) se combinó con 60 mg/kg/día de palbociclib, el régimen de combinación provocó una mayor inhibición del crecimiento tumoral (TGI del 113 %) en comparación con el brazo de agente único de palbociclib (TGI del 91 %).

La Figura 10, la Figura 11 y la Figura 12 son gráficos que muestran los efectos de las dosis del Compuesto (I-c) (30 mg/kg, oral, una vez al día durante 28 días, Figura 10), palbociclib (60 mg/kg, oral, una vez al día durante 28 días, Figura 12), y el Compuesto (I-c) (30 mg/kg, oral, una vez al día durante 28 días) más palbociclib (60 mg/kg, oral, una vez al día durante 28 días) (Figura 11) sobre los niveles de ER α in vivo en experimentos de xenoinjertos de MCF7 resistente a tamoxifeno.

La Figura 13 proporciona los resultados de varios experimentos de inmunotransferencia Western que comparan la actividad de degradación de ER α in vitro de fulvestrant y el Compuesto (I-c) a varias concentraciones en varias líneas celulares de cáncer de mama positivas para ER.

La Figura 14 es un gráfico que muestra que la concentración de degradación media máxima (DC₅₀) del Compuesto (I-c) es 0.9 nM en células MCF7.

La Figura 15 proporciona los resultados de varios experimentos de inmunoelectrotransferencia Western que comparan la actividad de degradación de ER α in vitro de fulvestrant y el Compuesto (I-c) a varias concentraciones en variantes de la línea celular de ESR1 clínicamente relevantes Y537S y D538G.

La Figura 16 es un gráfico que muestra la expresión relativa de GREB1 y PR en experimentos con fulvestrant y el compuesto (I-c) en comparación con el vehículo (DMSO).

La Figura 17 es un gráfico que muestra el efecto sobre el peso uterino de fulvestrant (100 mg/kg una vez al día, administración subcutánea) y el Compuesto (I-c) (30 mg/kg una vez al día, administración oral) en comparación con el vehículo.

La Figura 18 es una inmunotransferencia Western que compara la actividad de degradación de ER α in vivo del Compuesto (I-c) (administración oral a 10 mg/kg durante 3 días) con el vehículo en un modelo de xenoinjerto de MCF7/E2.

La Figura 19 muestra los resultados de experimentos de inhibición del crecimiento tumoral (volumen tumoral medio (mm³) frente al tiempo) asociados con la administración oral, una vez al día del Compuesto (I-c) a dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg durante 28 días en comparación con el vehículo. En dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg del Compuesto (I-c), se observó inhibición del crecimiento tumoral (TGI) del 85 %, 98 % y 124 %, respectivamente, en comparación con un grupo de control en un modelo de xenoinjerto de MCF7/estradiol.

La Figura 20 muestra los resultados de experimentos de inhibición del crecimiento tumoral (volumen tumoral medio (mm³) frente al tiempo) en un modelo de MCF7/estradiol asociado con la administración del Compuesto (I-c) por vía oral, dosis una vez al día de 30 mg/kg durante 28 días, fulvestrant (200 mg/kg, subcutánea dos veces por semana durante 2 semanas), Compuesto (I-c) (oral, una dosis una vez al día de 30 mg/kg durante 28 días) más palbociclib (oral, una dosis una vez al día de 60 mg/kg durante 28 días), y fulvestrant (200 mg/kg, subcutánea dos veces por semana, durante 2 semanas) más palbociclib (oral, una dosis una vez al día de 60 mg/kg durante 28 días) en comparación con el vehículo. Cuando se comparó con la actividad del Compuesto (I-c) como agente único en este modelo (TGI del 105 %), la combinación del Compuesto (I-c) y

palbociclib proporcionó regresiones tumorales significativas (TGI del 131 %). Por el contrario, el fulvestrant como agente único, que se administró por vía subcutánea, dio como resultado solo una inhibición modesta del crecimiento tumoral (TGI del 46 %), mientras que la combinación de fulvestrant y palbociclib dio como resultado una mejor inhibición del crecimiento tumoral (TGI del 108 %) pero no a los niveles alcanzados con el Compuesto (I-c) y palbociclib (TGI del 131 %).

La Figura 21 muestra los resultados de los experimentos de inhibición del crecimiento tumoral (volumen tumoral medio (mm³) frente al tiempo) en un modelo de MCF7 resistente al tamoxifeno asociado con la administración del Compuesto (I-c) a una dosis oral, una vez al día de 30 mg/kg durante 28 días, palbociclib (dosis oral, una vez al día de 60 mg/kg durante 28 días) y Compuesto (I-c) (dosis oral, una vez al día de 30 mg/kg durante 28 días) más palbociclib (dosis oral, una vez al día de 60 mg/kg durante 28 días) en comparación con el vehículo. Aunque el Compuesto (I-c) solo redujo el crecimiento tumoral, la combinación del Compuesto (I-c) y palbociclib dio como resultado una inhibición mejorada del crecimiento tumoral en comparación con el Compuesto (I-c) solo (113 % frente a 65 %).

La Figura 22 muestra los resultados de experimentos de inhibición del crecimiento tumoral (volumen tumoral medio (mm³) frente al tiempo) en un modelo ESR1 (Y537S) PDX asociado con la administración del Compuesto (I-c) a una dosis oral, una vez al día de 10 mg/kg o 30 mg/kg durante 28 días, o fulvestrant (200 mg/kg, subcutáneo dos veces por semana, durante 2 semanas). Con la dosis de 10 mg/kg o 30 mg/kg, el Compuesto (I-c) redujo los niveles de ER α en tumor en mayores cantidades en comparación con fulvestrant (79/88 % frente a 63 %) y dio como resultado una mejor inhibición del crecimiento tumoral en comparación con fulvestrant (99/106 % frente a 62 %).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

“H” se refiere a hidrógeno.

Halógeno o “halo” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

“Alquilo C₁-C₆” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo (C₁-C₆) incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo e isohexilo.

“Cicloalquilo C₃-C₆” significa anillos de carbono saturado monocíclico que contienen 3-6 átomos de carbono, es decir, un resto de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

“Sal farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente descripción con respecto a un compuesto de la Fórmula (I), significa una forma salina de un compuesto de la Fórmula (I), así como también hidratos de la forma salina con una o más moléculas de agua presentes. Tales formas salinas e hidratadas retienen la actividad biológica de un compuesto de la Fórmula (I) y no son biológicamente o de cualquier otra manera no deseables, es decir, exhiben efectos toxicológicos mínimos, si los hubiera. Las “sales farmacéuticamente aceptables” representativas incluyen, *por ejemplo*, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amsonato (4,4-diaminostilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilaranilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucate, nasilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

El término “isómero” se refiere a sales y/o compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad de girar el plano de luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, las sales de un compuesto de la Fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden producirse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en formas no solvatadas así como también solvatadas tales como, por ejemplo, hidratos.

“Solvato” significa una forma de adición de solvente que contiene ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, lo que forma de este modo un solvato. Si el solvente es agua el solvato formado es un hidrato, cuando el

solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, tal combinación puede formar uno o más hidratos. En los hidratos, las moléculas de agua se unen a través de valencias secundarias mediante fuerzas intermoleculares, en particular puentes de hidrógeno. Los hidratos sólidos contienen agua como la llamada agua cristalina en relaciones estequiométricas, donde las moléculas de agua no tienen que ser equivalentes con respecto a su estado de unión. Los ejemplos de hidratos son sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Igualmente adecuados son los hidratos de sales de los compuestos de la invención.

Cuando un compuesto se cristaliza a partir de una solución o suspensión, puede cristalizarse en una red de espacios de disposición diferente (esta propiedad se llama “polimorfismo”) para formar cristales con diferentes formas cristalinas, cada una de las cuales se conoce como “polimorfos”. “Polimorfo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una forma cristalina de un compuesto de la Fórmula (I), donde las moléculas se localizan en los sitios de la red tridimensional. Diferentes polimorfos del compuesto de la Fórmula (I) pueden ser diferentes entre sí en una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y velocidad de disolución, gravedad específica verdadera, forma cristalina, modo de acumulación, fluidez y/o estabilidad en estado sólido, etc.

“Derivado isotópico”, como se denomina en la presente descripción, se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) que se enriquece o etiqueta isotópicamente (con respecto a uno o más átomos del compuesto) con uno o más isótopos estables. Por lo tanto, en esta solicitud, los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, por ejemplo, compuestos que se enriquecen o etiquetan isotópicamente con uno o más átomos, tales como deuterio (²H o D) o carbono-13 (¹³C).

La expresión “profármacos farmacéuticamente aceptables”, tal como se usa en la presente descripción se refiere a los profármacos de los compuestos de la Fórmula (I) que, dentro del alcance de un buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores con toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida, y similares, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y efectivos para su uso, así como también las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la presente invención.

“Profármaco”, como se usa en la presente descripción significa un compuesto que es convertible in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) para proporcionar cualquier compuesto delineado por las fórmulas de la presente invención. Varias formas de profármacos se conocen en

la técnica, por ejemplo, como se describe en Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, y otros (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, y otros, (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, y otros, Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 y siguientes (1988); Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen, y métodos de tratamiento de trastornos a través de la administración de profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos se une covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de compuestos de la invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a los 20 aminoácidos de origen natural comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. También se incluyen tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden derivatizarse como amidas o ésteres alquilo. Los grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse mediante el uso de grupos que incluyen, pero sin limitarse a, hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxi carbonilos, como se describe en Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 1 15. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, así como también profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se abarca la derivatización de grupos hidroxilo como (aciloxi)metilo y (aciloxi)etil éteres en donde el grupo acilo puede ser un alquil éster, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limitan a, éter, amina y funcionalidades de ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen, pero no se limitan a,

funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico. Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo aquellas que resultan en la formación de compuestos estables. El cáncer de mama metastásico, o metástasis, se refiere al cáncer de mama que se ha propagado más allá de la mama y los ganglios linfáticos cercanos a otras partes del cuerpo, por ejemplo, huesos, hígado, pulmones, cerebro. (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer>.)

El cáncer de mama localmente avanzado (LABC) es definido por la Red Nacional Integral del Cáncer de los EUA como un subconjunto de cáncer de mama caracterizado por los tumores de mama más avanzados en ausencia de metástasis distantes, en donde los tumores son de más de 5 cm de tamaño con linfadenopatía regional; tumores de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel, o ambos (incluidas úlceras o nódulos solitarios), independientemente de la linfadenopatía regional; presencia de linfadenopatía regional (nódulos axilares clínicamente fijos o apelmazados, o cualquiera de las linfadenopatías infraclaviculares, supraclaviculares o mamarias internas), independientemente de la etapa del tumor. (Garg y otros Curr Oncol. octubre de 2015; 22(5): e409–e410; National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Fort Washington, PA: NCCN; 2015. Ver. 2.2015.)

ER+, positivo para el receptor de estrógenos, como se usa en la presente descripción, se refiere a células de cáncer de mama que tienen una proteína receptora que se une a la hormona estrógeno. Las células cancerosas que son ER+ pueden necesitar de estrógeno para crecer y pueden dejar de crecer o morir cuando se tratan con sustancias que bloquean la unión y las acciones del estrógeno. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/44404>.)

HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2, como se usa en la presente descripción, se refiere a células de cáncer de mama que no tienen una gran cantidad de una proteína llamada HER2 en su superficie. En las células normales, el HER2 ayuda a controlar el crecimiento celular. Las células cancerosas que son HER2- pueden crecer más lentamente y son menos propensas a reaparecer o diseminarse a otras partes del cuerpo que las células cancerosas que tienen una gran cantidad de HER2 en su superficie. (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/her2-negative>.)

Como se usa en la presente descripción, “tratar” describe el manejo y cuidado de un sujeto con el propósito de combatir una enfermedad, afección, o trastorno e incluye disminuir o aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en la presente descripción, “prevenir” describe detener la aparición de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno.

“Administración” se refiere a introducir un agente, tal como un compuesto de la Fórmula (I) en un sujeto. Los términos relacionados “administrar” y “administración de” (y equivalentes gramaticales) se refieren tanto a la administración directa, que puede ser la administración a un sujeto por un profesional médico o por autoadministración por el sujeto, y/o a la administración indirecta, que puede ser el acto de recetar un fármaco. Por ejemplo, un médico que le instruye a un paciente que se autoadministre un fármaco y/o le proporcione una receta para un fármaco le administra el fármaco al paciente.

“Cantidad terapéuticamente efectiva”, como se usa en la presente descripción, significa una cantidad de la base libre de un compuesto de la Fórmula (I) que es suficiente para tratar, mejorar, o prevenir una enfermedad especificada (por ejemplo, cáncer de mama), síntoma de la enfermedad, trastorno o afección, o para exhibir un efecto terapéutico o inhibitorio detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad efectiva para un sujeto particular puede depender del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y extensión de la afección; y si se van a administrar terapias adicionales al sujeto. Las cantidades terapéuticamente efectivas para una situación determinada pueden determinarse mediante experimentos de rutina que estén dentro de la habilidad y el criterio del médico clínico.

“ $C_{\text{máx}}$ ”, como se usa en la presente descripción, se refiere a la concentración plasmática máxima (pico) observada de un compuesto especificado en el sujeto después de la administración de una dosis de ese compuesto al sujeto.

“AUC”, como se usa en la presente descripción, se refiere al área total bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, que es una medida de la exposición a un compuesto de interés, y es la integral de la curva de concentración-tiempo después de una dosis única o en estado estacionario. El ABC se expresa en unidades de $\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ ($\text{ng} \times \text{h}/\text{ml}$).

“ AUC_{tau} ”, como se usa en la presente descripción, se refiere al AUC desde las 0 horas hasta el final de un intervalo de dosificación.

“Liberación controlada” o “CR” como se usa en la presente descripción con respecto a una forma de dosificación oral de la descripción significa que un compuesto de la Fórmula (I) se libera de la forma de dosificación de acuerdo con un perfil predeterminado que puede incluir cuándo y dónde se produce la liberación después de la administración oral y/o una velocidad especificada de liberación durante un período de tiempo especificado. La liberación controlada puede contrastarse con la liberación no controlada o inmediata.

El “agente de liberación controlada” como se usa en la presente descripción con respecto a una forma de dosificación oral de la descripción se refiere a una o más sustancias o materiales que modulan la liberación de un compuesto de la Fórmula (I) a partir de la forma de dosificación. Los agentes de liberación controlada pueden ser materiales que son orgánicos o inorgánicos, de origen natural o sintéticos, tales como materiales poliméricos, triglicéridos, derivados de triglicéridos, ácidos grasos y sales de ácidos grasos, talco, ácido bórico y sílice coloidal.

“Forma de dosificación oral”, tal como se usa en la presente descripción se refiere a un producto farmacéutico que contiene una cantidad (dosis) especificada de un compuesto de la Fórmula (I) como el ingrediente activo, o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y componentes inactivos (excipientes), formulados en una configuración particular que es adecuada para la administración oral y el suministro del fármaco, tal como una formulación oral en tableta, cápsula o líquido. En una modalidad, las composiciones están en la forma de una tableta que puede calificarse.

El término “portador”, como se usa en esta descripción, abarca portadores, excipientes, y diluyentes y significa un material, composición o vehículo, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, involucrado en portar o transportar un agente farmacéutico de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo de un sujeto.

El término “aproximadamente” como parte de una expresión cuantitativa tal como “aproximadamente X”, incluye cualquier valor que sea 10 % mayor o menor que X, y también incluye cualquier valor numérico que esté entre X-10 % y X+10 %. Por lo tanto, por ejemplo, un peso de aproximadamente 40 g incluye un peso de entre 36 a 44 g.

“Comprender” o “comprende” según se aplica a una forma de dosificación particular, composición, uso, método o proceso descrito o reivindicado en la presente descripción significa que la forma de dosificación, composición, uso, método, o proceso incluye todos los elementos mencionados en una descripción o reivindicación específica, pero no excluye otros elementos.

“Consiste esencialmente en” y “que consiste esencialmente en” significa que la composición, forma de dosificación, método, uso o proceso descritos o reivindicados no excluye otros materiales o etapas que no afectan materialmente las propiedades físicas, farmacológicas, farmacocinéticas mencionadas o efectos terapéuticos de la composición, forma de dosificación, método, uso o proceso. “Consiste en” y “que consiste en” significa la exclusión de más de elementos traza de otros ingredientes y métodos sustanciales o etapas del proceso.

“Condición de ayuno” o “estado de ayuno” como se usa para describir a un sujeto significa que el sujeto no ha comido durante al menos 4 horas antes de un punto temporal de interés, tal como el tiempo de administrar un compuesto de la Fórmula (I). En una modalidad, un sujeto en estado de ayuno no ha comido durante al menos cualquiera de 6, 8, 10 o 12 horas antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I).

“Condición de alimentación” o “estado de alimentación” como se usa para describir a un sujeto en la presente descripción significa que el sujeto ha comido menos de 4 horas antes de un punto de tiempo de interés, tal como el tiempo de administrar un compuesto de la Fórmula (I). En una modalidad, un sujeto en estado de alimentación no ha comido a lo máximo durante 4, 3, 2, 1 o 0.5 horas antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I).

Como se usa en la presente descripción, “Tween 80” se refiere a Polisorbato 80, también conocido como polioxietileno (20), monooleato de sorbitán, y sorbitán, mono-9-octadecenoato, poli(oxi-1,2-etanoediil)derivs., (Z)-.

Como se usa en la presente descripción, “polietilenglicol de bajo peso molecular” o “PEG de bajo peso molecular” generalmente se refiere a polímeros de polietilenglicol (PEG) que tienen un peso molecular de menos de 1,500, 1,400, 1,300, 1,200, 1,100, 1,000, 900, 800, 700, 600, 500, 400 o 300 Daltons. Los ejemplos de PEG de bajo peso molecular incluyen PEG-200, PEG-400 y PEG-600.

Como se usa en la presente descripción, la expresión “inhibidor de CDK4/6” se refiere a un compuesto que inhibe las enzimas en seres humanos denominadas cinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. Los ejemplos de un inhibidor de CDK4/6 incluyen, sin limitación, SHR6390, trilaciclib, lerociclib, AT7519M, dinaciclib, ribociclib, abemaciclib, palbociclib, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los artículos “un” y “una” se usan en esta descripción para referirse a uno o más de uno (*es decir*, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término “y/o” se usa en esta descripción para significar ya sea “y” o “o” a menos que se indique de cualquier otra manera.

Los términos “paciente” y “sujeto” se usan indistintamente en la presente descripción, y se refieren a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, cobayo, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o rhesus.

En una modalidad, el sujeto es un ser humano al que se le ha diagnosticado cáncer de mama metastásico.

5 En una modalidad, el sujeto es un ser humano al que se le ha diagnosticado cáncer de mama ER+,
HER2-.

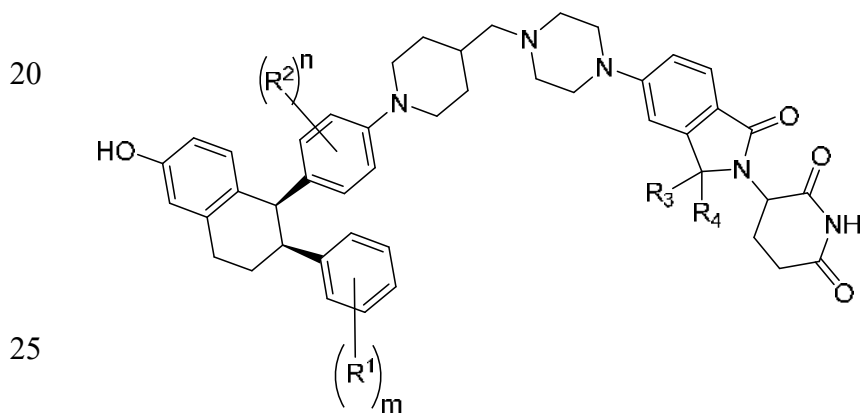
En una modalidad, el sujeto es un ser humano al que se le ha diagnosticado cáncer de mama ER+, HER2- metastásico.

10 En un aspecto, la solicitud se refiere a los métodos para tratar y/o prevenir el cáncer que comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula (I) al sujeto que lo necesite.

En un aspecto, la solicitud se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I) en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de mama.

En un aspecto, la solicitud se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de mama.

Como se refiere en la presente descripción, un compuesto de la Fórmula (I) se refiere a un compuesto con la siguiente estructura:



(I), o una de sal, enantiómero,

estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

30 cada R¹ y cada R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, OR₅,
N(R₅)(R₆), NO₂, CN, SO₂(R₅), alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₆;

tanto R_3 como R_4 son hidrógeno o, tomados junto con el carbono al que se unen, forman un carbonilo;

cada R_5 y cada R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 ;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4.

- 5 En una modalidad, cada R^1 y cada R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, OR_5 , y alquilo C_1-C_6 .

En una modalidad, R^1 es hidrógeno, halo, OR_5 , $N(R_5)(R_6)$ o alquilo C_1-C_6 . En una modalidad, R^1 es hidrógeno. En una modalidad, R^1 es halo. En una modalidad, R^1 es OR_5 . En una modalidad, R^1 es $N(R_5)(R_6)$. En una modalidad, R^1 es alquilo C_1-C_6 .

- 10 En una modalidad, R^2 es hidrógeno, halo, OR_5 , $N(R_5)(R_6)$ o alquilo C_1-C_6 . En una modalidad, R^2 es hidrógeno. En una modalidad, R^2 es halo. En una modalidad, R^2 es OR_5 . En una modalidad, R^2 es $N(R_5)(R_6)$. En una modalidad, R^2 es alquilo C_1-C_6 .

En una modalidad, ambos R_3 y R_4 son hidrógeno.

En una modalidad, R_3 y R_4 , tomados junto con el carbono al que se unen, forman un carbonilo.

- 15 En una modalidad, cada R_5 y cada R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C_1-C_6 . En una modalidad, R_5 y R_6 son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, m es 0.

En una modalidad, m es 1.

En una modalidad, m es 2.

- 20 En una modalidad, m es 3.

En una modalidad, m es 4.

En una modalidad, m es 5.

En una modalidad, n es 0.

En una modalidad, n es 1.

- 25 En una modalidad, n es 2.

En una modalidad, n es 3.

En una modalidad, n es 4.

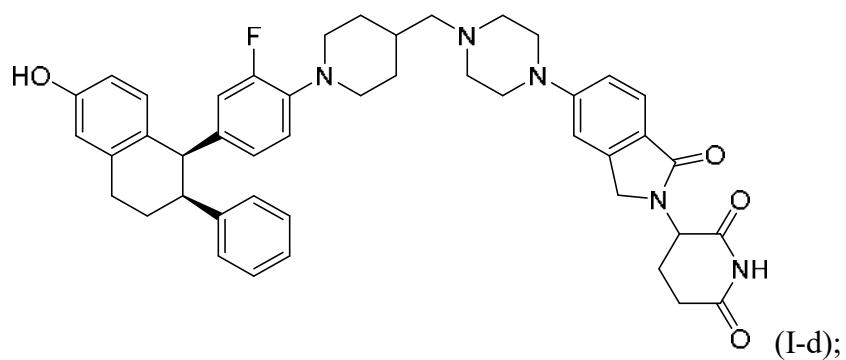
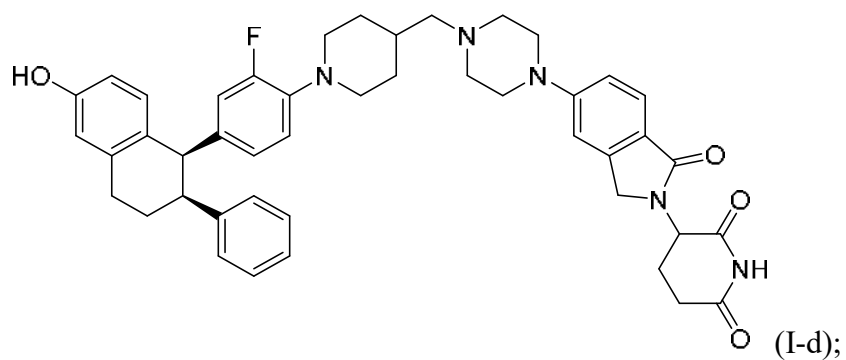
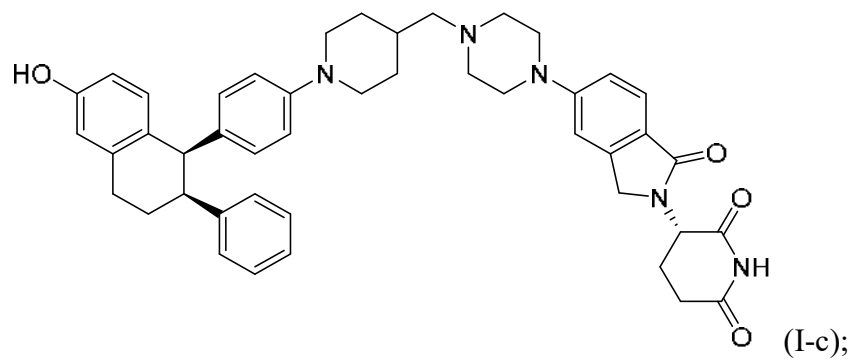
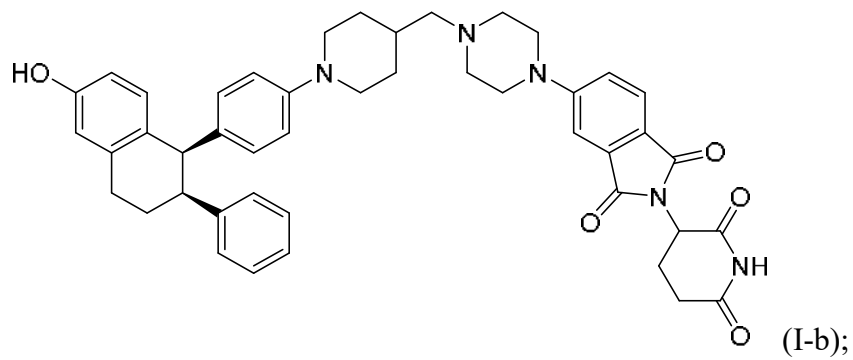
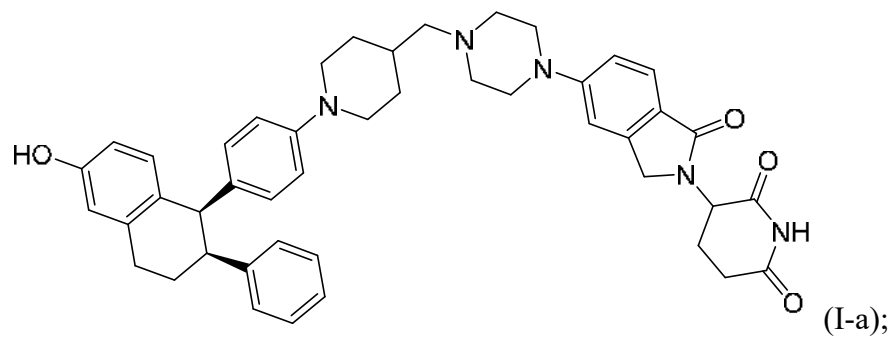
En una modalidad, m y n son cada uno 0.

En una modalidad, m es 0 y n es 1.

- 30 En una modalidad, m es 1 y n es 0.

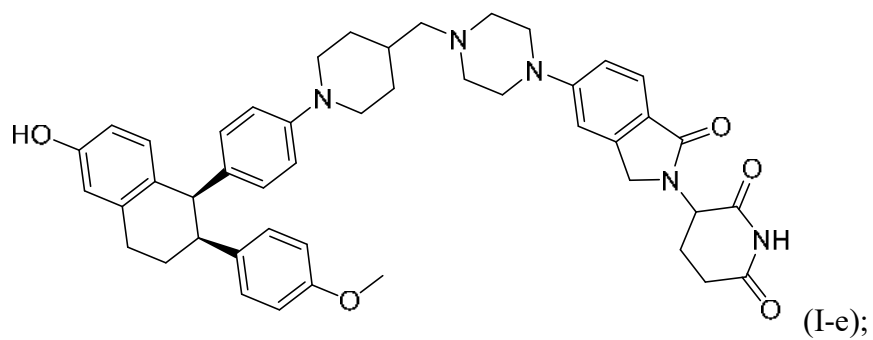
En una modalidad, m es 1 y n es 1.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

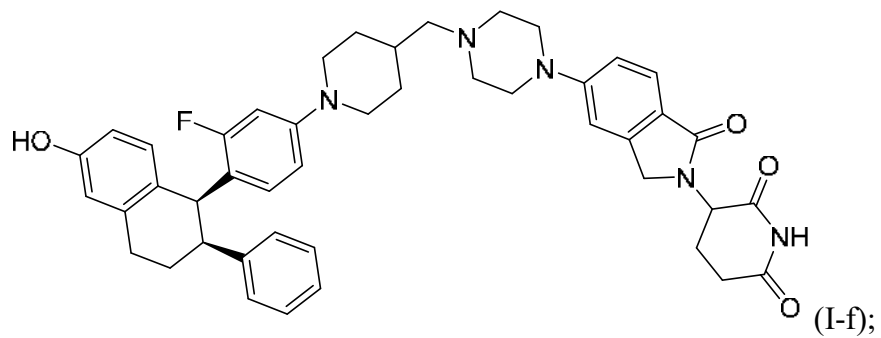


30

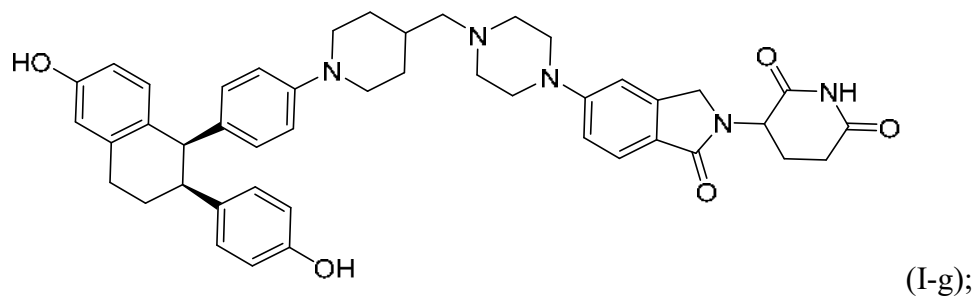
5



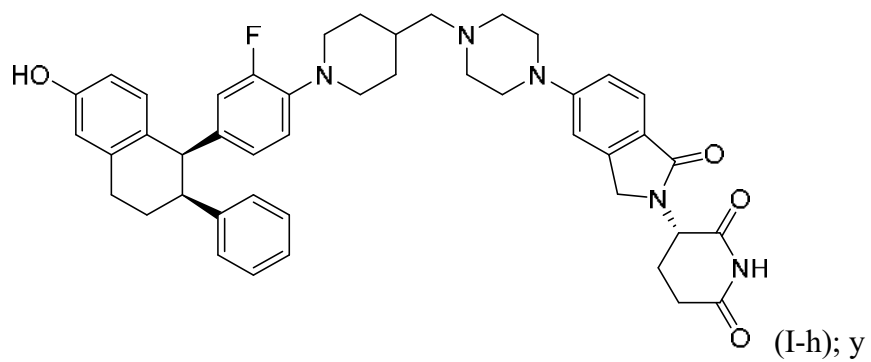
10



15

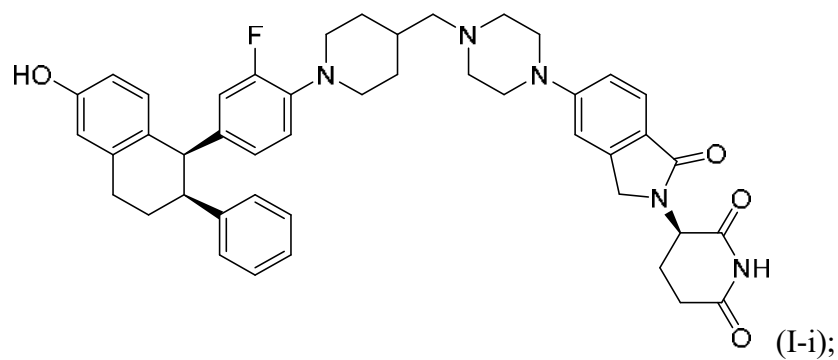


20



25

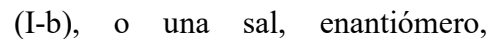
30



En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-a):



En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-b):

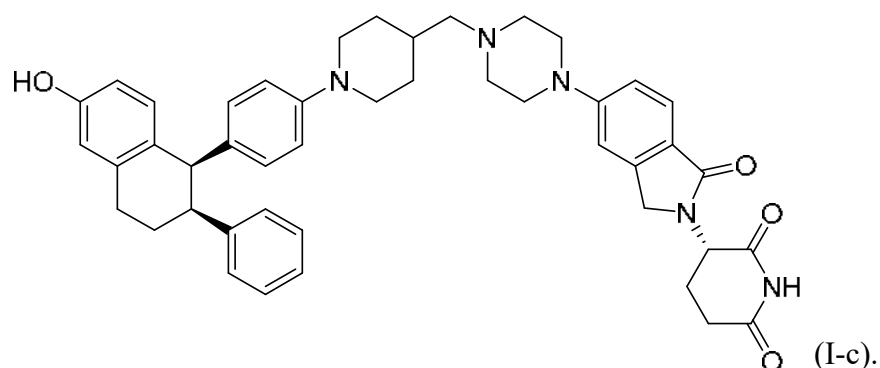


En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-c), es decir, el Compuesto (I-c) o Cmp (I-c):

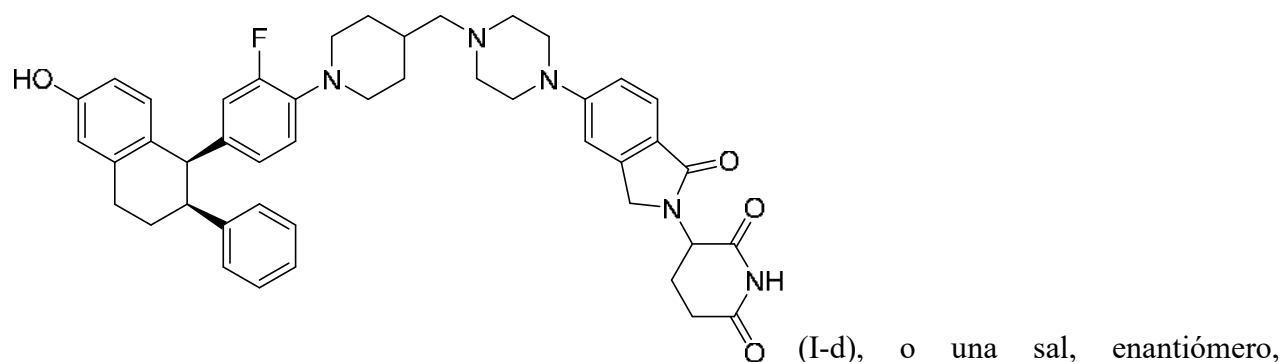


o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-c), es decir, el Compuesto (I-c) o Cmp (I-c):

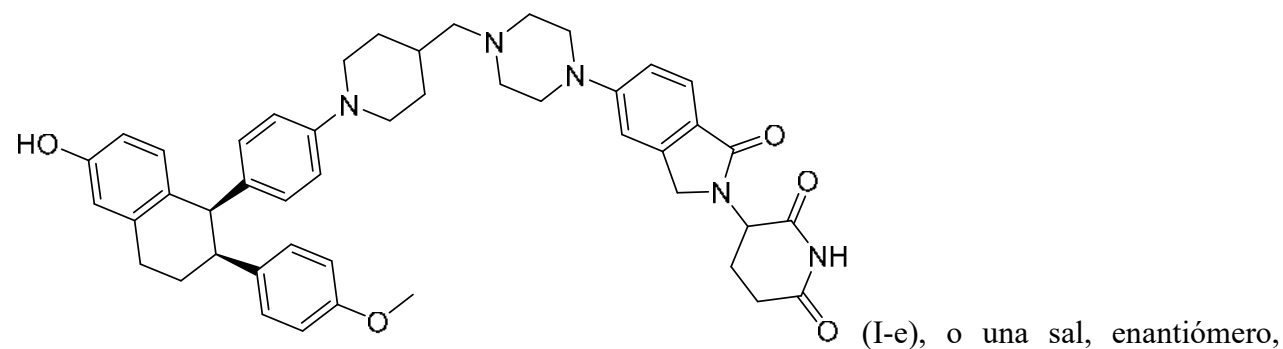


En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-d):



estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

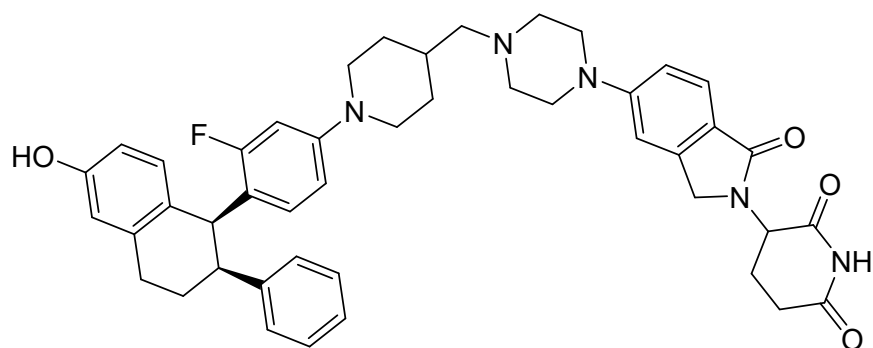
En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-e):



estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-f):

5

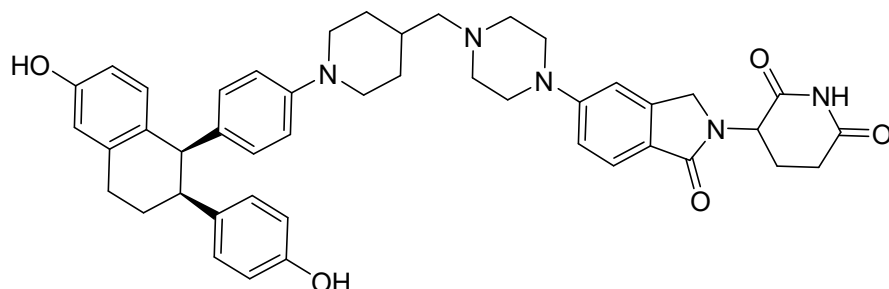


(I-f), o una sal,

enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

10 En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-g):

15

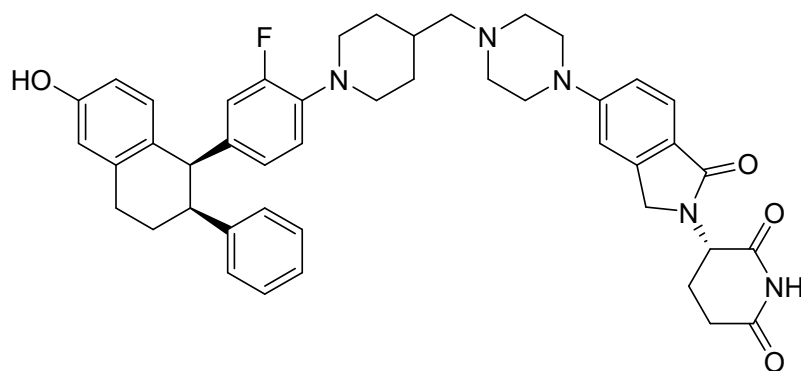


(I-g), o una sal,

enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-h):

20



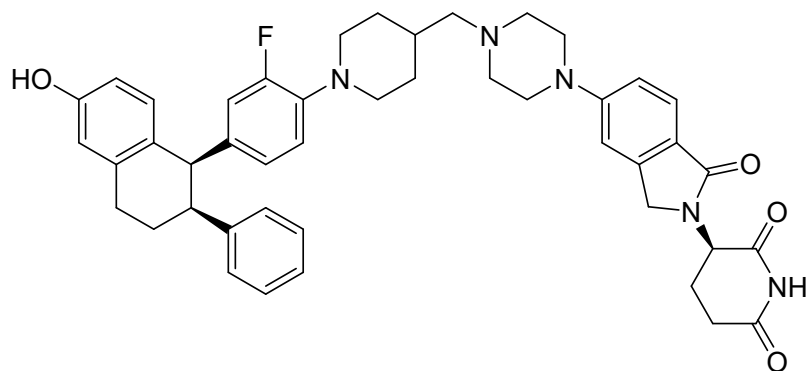
25

(I-h), o una sal, enantiómero,

estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es el compuesto de la Fórmula (I-i):

30



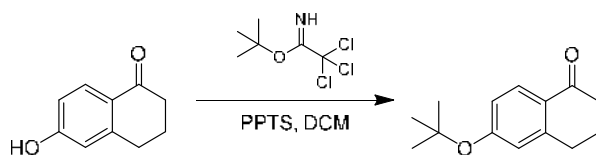
(I-i), o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

- 10 Un compuesto de la Fórmula (I), puede sintetizarse mediante el uso de métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales, que incluyen el uso de grupos protectores, como puede obtenerse de la bibliografía científica relevante o de libros de texto de referencia estándar en el campo en vista de esta descripción. Aunque no se limita a una o varias fuentes, los libros de
- 15 referencia reconocidos de síntesis orgánica incluyen: Smith, M.B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5^{ta} ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3^{ra}; John Wiley & Sons: Nueva York, 1999. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula (I) se describe en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2018/0155322, que se
- 20 publicó como la patente de Estados Unidos núm. 10,647,698 cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción en su totalidad.

Por ejemplo, los Compuestos (I-b) e (I-c) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos más abajo:

Síntesis de 3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (Compuesto (I-b):

Etapas 1: Preparación de 6-terc-butoxitetralin-1-ona



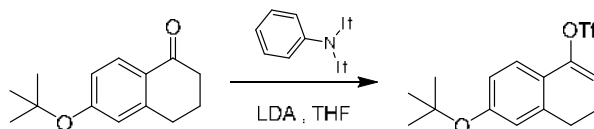
A una solución agitada de 6-hidroxitetralin-1-ona (50 g, 308.29 mmol, 1 eq) en diclorometano anhidro (2000 ml) a 0 °C se añadió 2,2,2-tricloroetanimidato de terc-butilo (67.36 g, 308.29 mmol,

55 ml, 1 *eq*) y para-toluenosulfonato de piridinio (7.75 g, 30.83 mmol, 0.1 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 3 horas. Se añadió una porción adicional de 2,2,2-tricloroetanimidato de terc-butilo (67.36 g, 308.29 mmol, 55 mL, 1 *eq*) y para-toluenosulfonato de piridinio (7.75 g, 30.83 mmol, 0.1 *eq*) y la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 15 horas.

5 Este proceso se repitió tres veces. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1, R_f = 0.8) mostró que la mayoría de reactivo aún se mantuvo, la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se apagó con adición de una solución de hidrogenocarbonato de sodio (1500 ml) a 15 °C, y después se extrajo con diclorometano (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo= 100:1 a 50:1) para producir 6-terc-butoxitetralin-1-ona (21 g, 96.20 mmol, 31 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.93-3.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63-2.60 (m, t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

15 Etapa 2: Preparación de (6-terc-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)

Trifluorometanosulfonato



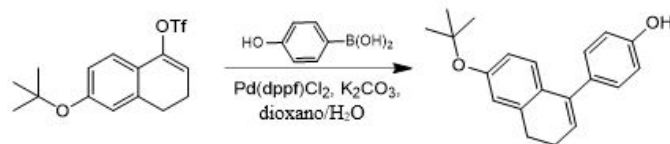
20 A una solución de 6-terc-butoxitetralin-1-ona (40 g, 183.24 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (500 ml) se añadió diiso-propilamida de litio (2 M, 137 ml, 1.5 *eq*) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora, se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil) metanosulfonamida (72.01 g, 201.56 mmol, 1.1 *eq*) en tetrahidrofurano (200 ml) en forma de gotas a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo=5:1) mostró que se completó la reacción. Se añadió cloruro de amonio saturado (300 ml) a la mezcla, la fase orgánica se separó. Se añadió acetato de etilo (500 ml x 3) a la mezcla, la mezcla resultante se lavó con salmuera (1,000 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=1:0 a 50:1) para dar (6-terc-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il) trifluorometanosulfonato (52 g, 144.64 mmol, 78 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI) m/z : 294.9 $[\text{M}+1-56]^+$. ^1H -NMR (400MHz,

30

CDCl₃) δ : 7.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Etapla 3: Preparación de 4-(6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol

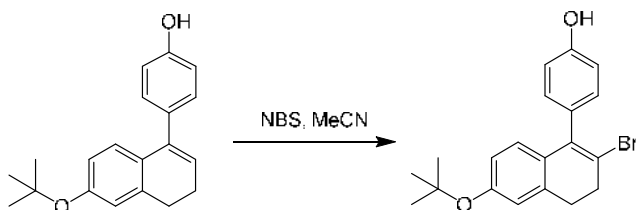
5



10 A una solución de (6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il) trifluorometanosulfonato (52 g, 148.42 mmol, 1 eq), ácido (4-hidroxifenil)borónico (24.57 g, 178.11 mmol, 1.2 eq) en dioxano (800 ml) y agua (150 ml) se añadió carbonato de potasio (41.03 g, 296.84 mmol, 2 eq) y dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (10.86 g, 14.84 mmol, 0.1 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 10 horas. La cromatografía de capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que la reacción se completó. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,000 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo: tetrahidrofurano = 50:1 a 20:1) para dar 4-(6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (43 g, 131.46 mmol, 88 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un aceite amarillo. LCMS (ESI) m/z : 239.1 [M+1-56]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 20 2H), 1.37 (s, 9H).

Etapla 4: Preparación de 4-(2-bromo-6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol

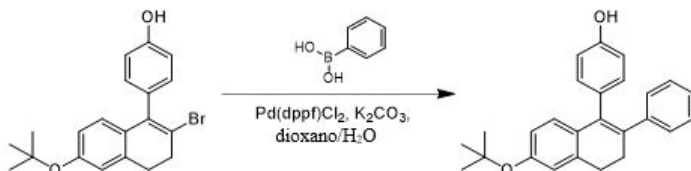
25



30 A una solución de 4-(6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (1 g, 3.06 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (20 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (489 mg, 2.75 mmol, 0.9 eq) en tres porciones. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1.5 horas. LC-MS mostró que se completó la reacción. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de

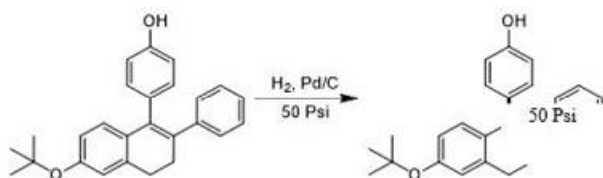
sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=1:0 a 20:1) para dar 4-(2- bromo-6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (1 g, 2.46 mmol, 80 % de rendimiento, 91 % de pureza) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI) m/z : 316.9 $[M+1-56]^+$; ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.96 (s, 4H), 1.35 (s, 9H).

Etapla 5: Preparación de 4-(6-*tert*-butoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol



A una solución de 4-(2-bromo-6-*tert*-butoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (1 g, 2.46 mmol, 1 *eq*), ácido fenilborónico (314 mg, 2.58 mmol, 1.05 *eq*) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió carbonato de potasio (678 mg, 4.91 mmol, 2 *eq*) y dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (179 mg, 0.24 mmol, 0.1 *eq*) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. LC-MS mostró que se completó la reacción. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:0 a 10:1) para producir 4-(6-*tert*-butoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (930 mg, 2.35 mmol, 95 % de rendimiento, 93 % de pureza) como un aceite naranja. LCMS (ESI) m/z : 314.1 $[M+1-56]^+$; ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 4H), 4.70 (s, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Etapla 6: Preparación de 4-(6-*tert*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il)fenol

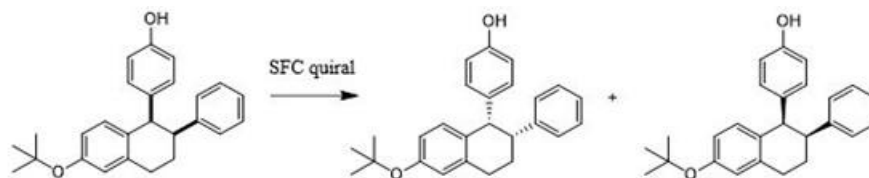


A una solución de 4-(6-*tert*-butoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenol (930 mg, 2.35 mmol, 1 *eq*) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (4 ml) se añadió paladio en catalizador de carbono activado (100 mg, 10 % de pureza) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 Psi) a 30 °C durante 36

horas. LC-MS mostró que se completó la reacción. La mezcla de reacción se filtró y la solución se concentró. El material resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional para producir *cis*-4-(6-*terc*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il)fenol (870 mg, 2.14 mmol, 91 % de rendimiento, 91 % de pureza) como un sólido blanco. LC-MS (ESI) m/z : 317.0 $[M+1-56]^+$; ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 - 7.12 (m, 3H), 6.89 - 6.78 (m, 4H), 6.74 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

Etapa 7: Preparación de 4-[(1*S*,2*R*)-6-*terc*-butoxi-2-fenil- tetralin-1-il]fenol

10



15

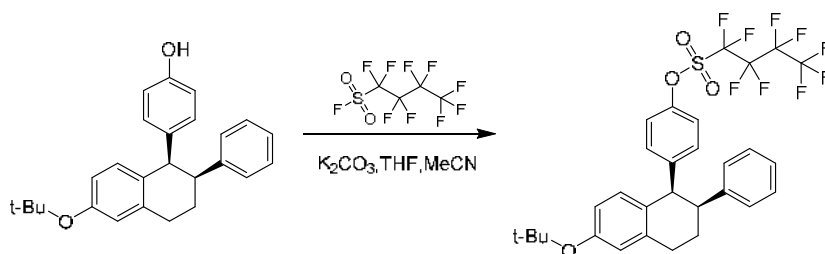
4-(6-*terc*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il)fenol (870 mg, 2.13 mmol, 1 *eq*) se sometió a cromatografía de fluidos súper críticos por separación quiral (columna: AD, 250 mm x 30 mm, 5 μ m; fase móvil: hidróxido de amonio al 0.1 % en metanol, 20 % - 20 %, 4.2 min para cada corrida) para dar 4-[(1*S*, 2*R*)-6-*terc*-butoxi-2-fenil- tetralin-1-il]fenol (420 mg, 1.04 mmol, 97 % de rendimiento, 92 % de pureza) como la primera fracción y 4-[(1*R*, 2*S*)-6-*terc*-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol (420 mg, 1.04 mmol, 97 % de rendimiento, 92 % de pureza) como la segunda fracción. Fracción 1: $[\alpha]_D = +336,9$ (C = 0.50 g/100 ml en acetato de etilo, 25 °C), LC-MS (ESI) m/z : 395.1 $[M+23]^+$; ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.02 (s, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 6.87 - 6.79 (m, 3H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H). Fracción 2: $[\alpha]_D = -334,1$ (C = 0.50 g/100 ml en acetato de etilo, 25 °C), LC-MS (ESI) m/z : 395.2 $[M+23]^+$; ^1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.02 (s, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.88 - 6.78 (m, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 1H), 1.29 (s, 9H).

20

25

Etapa 8: Preparación de 4-(6-benciloxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen -1-il)fenil] 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato

30



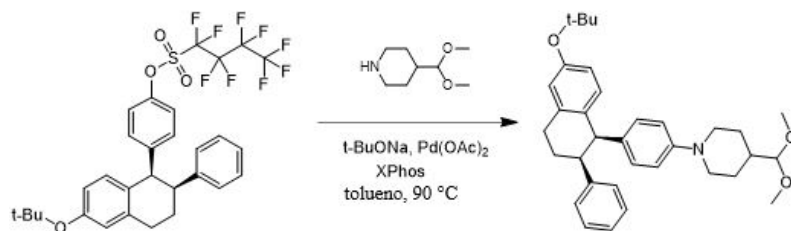
5

A una solución de 4-[(1*R*,2*S*)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenol (1 g, 2.68 mmol, 1 eq) y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (811 mg, 2.68 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato de potasio (557 mg, 4.03 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. TLC (éter de petróleo : acetato de etilo = 10 : 1) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 1:0 a 50:1). El compuesto deseado [4-[(1*R*,2*S*)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato (1.6 g, 2.44 mmol, 91 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.94 - 6.86 (m, 3H), 6.84 - 6.73 (m, 4H), 6.46 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.33 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

15

Etapas 9: Preparación de 1-[4-(6-benciloxi-2-fenil-3, 4-dihidronaftalen-1-il) fenil]-4-(dimetoximetil)piperidina

20

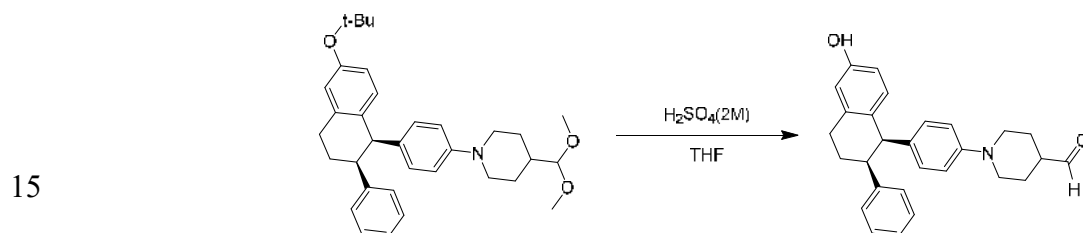


Una mezcla de [4-[(1*R*,2*S*)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil] 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato (1.6 g, 2.44 mmol, 1 eq), 4-(dimetoximetil)piperidina (584 mg, 3.67 mmol, 1.5 eq), terc-butoxido de sodio (705 mg, 7.33 mmol, 3 eq), acetato de paladio (82 mg, 0.37 mmol, 0.15 eq) y dicitclohexilfosfino -2',4',6'- triisopropilbifenilo (233 mg, 0.49 mmol, 0.2 eq) en tolueno (30 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La LC-MS mostró que se detectó un pico principal con el MS deseado. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla se

30

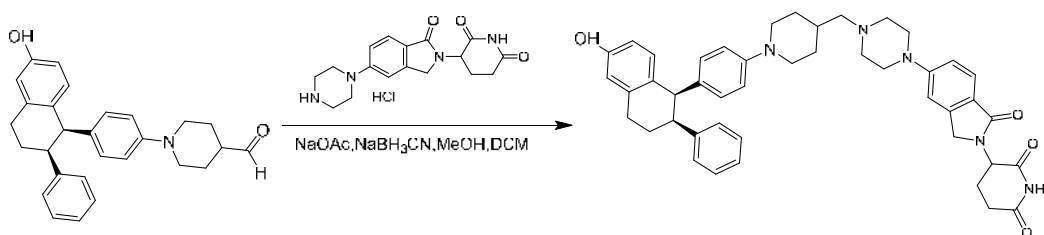
enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró en un tapón de tierra de diatomeas, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=100:1 a 10:1). El compuesto deseado 1-[4-[(1*R*,2*S*)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-(dimetoximetil)piperidina (1.1 g, 2.14 mmol, 87 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS (ESI) m/z : 514.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.88 - 6.78 (m, 4H), 6.73 (dd, $J=2.4$, 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 7H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 2.54 (d, $J=2.0$, 12.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 4H), 1.49 - 1.31 (m, 11H).

Etapa 10: Preparación de 1-[4-[(1*R*,2*S*)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]piperidina-4-carbaldehído



A una solución de 1-[4-[(1*R*,2*S*)-6-terc-butoxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-(dimetoximetil)piperidina (1.1 g, 2.14 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (45 ml) se añadió ácido sulfúrico (2 M, 43 ml, 40 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. La LC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se apagó con la adición de solución de bicarbonato de sodio saturada a pH = 7~8, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto deseado 1-[4-[(1*R*,2*S*)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]piperidina-4-carbaldehído (900 mg, 2.14 mmol, 99 % de rendimiento, 97 % de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LCMS MS (ESI) m/z : 412.1 $[M+1]^+$

Etapa 11: Preparación de 3-[5-[4-[[1-[4-[(1*R*, 2*S*)-6-hidroxi-2-fenil -tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (Compuesto (I-b))

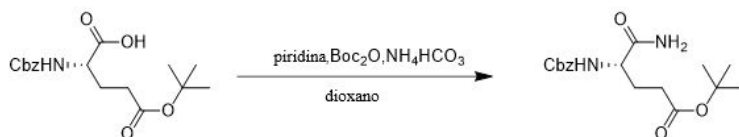


5

A una solución de clorhidrato de 3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (319 mg, 0.87 mmol, preparado en la Etapa 17 descrita para el Compuesto Ilustrativo 62) en metanol (4 ml) y diclorometano (4 ml) se añadió acetato de sodio (120 mg, 1.46 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 h, después a la mezcla se añadió 1-[4-[(1*R*,2*S*)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]piperidina-4-carbaldehído (300 mg, 0.73 mmol, 1 eq) y cianoborohidruro de sodio (137 mg, 2.19 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con el MW deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (columna luna C18 de Fenomenex, 250 x 50 mm, 10 um; fase móvil: [agua (HCl al 0.05 %)-acetonitrilo]; B%: acetonitrilo 10 %-40 % en 30 min). El compuesto deseado 3-[5-[4-[[1-[4-[(1*R*,2*S*)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (288.4 mg, 0.37 mmol, 51 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco de sal de clorhidrato. LC-MS (ESI) m/z : 724.4 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.83 (s, 0.9H, HCl), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 5H), 6.83 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.69 - 6.63 (m, 2H), 6.58 - 6.47 (m, 3H), 5.07 (dd, $J=5.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.00 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 6H), 3.16 (br s, 4H), 3.06 - 2.84 (m, 3H), 2.76 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 2.02 - 1.69 (m, 5H).

Síntesis de (3*S*)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1*R*, 2*S*)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (Compuesto (I-c))

Etapa 1: Preparación de (4*S*)-5-amino-4-(benciloxycarbonil amino)-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo

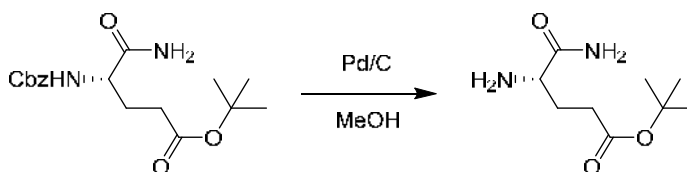


30

Una mezcla de ácido (2*S*)-2-(benciloxycarbonilamino)-5-*terc*-butoxi-5-oxo-pentanoico (20 g, 59.28 mmol, 1.00 eq), dicarbonato de di-*terc*-butilo (94.85 mmol, 21.79 ml, 1.60 eq) y piridina (9.38 g,

118.57 mmol, 9.57 ml, 2.00 eq) en 1,4-dioxano (200 ml) se desgasificó a 0 °C y se purgó con nitrógeno por 3 veces, y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bicarbonato de amonio (14.06 g, 177.85 mmol, 14.65 ml, 3.00 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La LC-MS mostró la masa deseada. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 1). La fase orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico acuoso (0.5 M, 200 ml x 2), bicarbonato de sodio saturado (300 ml x 3) y salmuera (500 ml x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se trituró (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1, 300 ml) para proporcionar (4S)-5-amino-4-(benciloxycarbonilamino)-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo (19 g, 56.08 mmol, 94 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco. LC-MS (ESI) m/z : 359.0 $[M+23]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 - 7.29 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 5.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

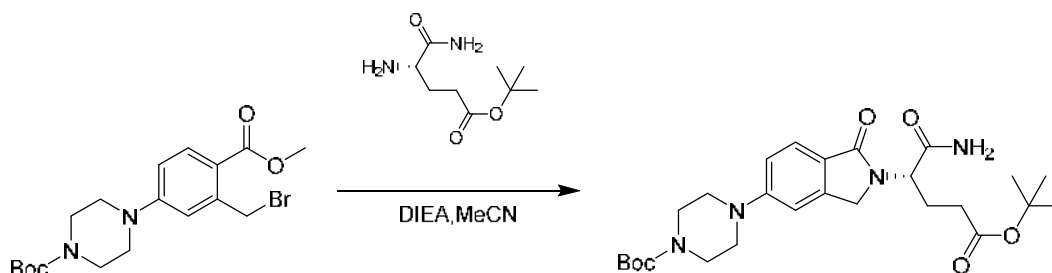
Etapla 2: Preparación de (4S)-4,5-diamino-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo



A una solución de (4S)-5-amino-4-(benciloxycarbonilamino)-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo (19 g, 56.48 mmol, 1.00 eq) en metanol (200 ml) se añadió paladio en carbono (2 g, 10 %) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 25 °C durante 16 horas. La cromatografía de capa delgada (éter de petróleo: acetato de etilo=1:2) mostró que se completó la reacción. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El compuesto (4S)-4,5-diamino -5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo (11 g, 54.39 mmol, 96 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite verde claro. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.03 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 2H), 2.11 (dd, $J=6.0, 12.8$ Hz, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

Etapla 3: Preparación de 4-[2-[(1S)-4-*terc*-butoxi-1-carbamoyl- 4-oxo-butil]-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5



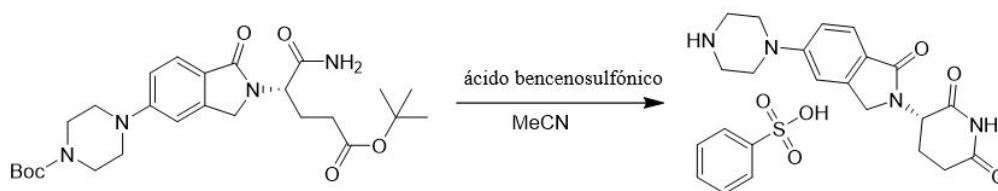
10 A una solución de 4-[3-(bromometil)-4-metoxycarbonil-fenil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.5 g, 3.63 mmol, 1 eq, preparado en la etapa 15, Compuesto Ilustrativo 62 en ña publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2018/0155322) en acetonitrilo (30 ml) se añadió (4S)-4,5-diamino-5-oxo-pentanoato de *terc*-butilo (1.10 g, 5.44 mmol, 1.5 eq) y diisopropiletilamina (1.41 g, 10.89 mmol, 1.90 ml, 3 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. LC-MS mostró que se completó la reacción. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío.

15 El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna: Fenomenex Synergi Max-RP 250 x 50 mm, 10 micras; fase móvil: [agua (ácido fórmico al 0.225 %)-acetonitrilo]; B%: 40 acetonitrilo %-70 acetonitrilo % en 30min) para proporcionar 4-[2-[(1S)-4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil]-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.6 g, 2.94 mmol, 81.05 % de rendimiento, 92 % de pureza) como un sólido blancuzco. LC-MS (ESI) *m/z*:

20 503.2 [M+1]⁺.

Etapla 4: Preparación de (3S)-3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

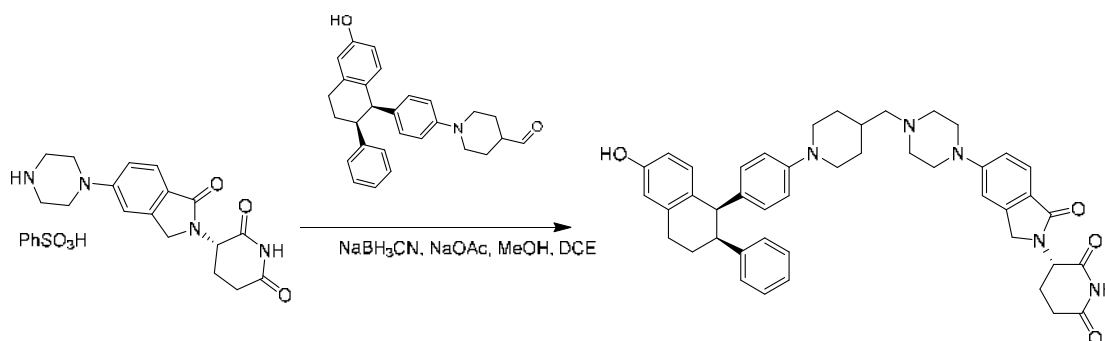
25



30 A una solución de 4-[2-[(1S)-4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil]-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 1.39 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (15 ml) se añadió ácido bencenosulfónico (440 mg, 2.79 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 horas. La LC-MS mostró que se completó la reacción. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo (30 ml x 3) para dar (3S)-3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-

il)piperidina-2,6-diona (630 mg, bruto) como un sólido gris. LC-MS (ESI) m/z : 329.1 $[M+1]^+$; 100 % ee a partir del análisis de SFC quiral.

Etapas 5: Preparación de (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (Compuesto (I-c))



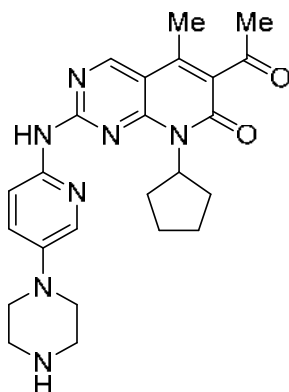
A una mezcla de (3S)-3-(1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (1.30 g, 3.47 mmol, 1 eq, sulfonato de benceno) en diclorometano (8 ml) y metanol (32 ml) se añadió acetato de sodio (854 mg, 10.41 mmol, 3 eq) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 minutos. A continuación se añadió 1-[4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil] piperidina-4-carbaldeído (1 g, 2.43 mmol, 0.7 eq, preparado como se describió anteriormente en la síntesis del Compuesto (I-b)). La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 minutos. Después de eso, se añadió ácido acético (0.2 ml) y cianoborohidruro de sodio (436 mg, 6.94 mmol, 2 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 20 °C durante 40 minutos. La mezcla se concentró al vacío, y se añadieron 50 ml de tetrahydrofurano y 20 mL de agua. La mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada para ajustar el pH a 8-9. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y tetrahydrofurano (v:v = 2:1, 60 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml x 1), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (columna: luna C18 de Fenomenex 250 x 50 mm, 10 micras; fase móvil: [agua (ácido fórmico al 0.225 %) - acetonitrilo]; B%: 20 %-50 % en 30 min). El producto (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-hidroxi-2-fenil-tetralin-1-il]fenil]-4-piperidil]metil] piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (964 mg, 1.23 mmol, 35 % de rendimiento, 98 % de pureza, formiato) se obtuvo como un sólido blanco de sal de ácido fórmico después de la liofilización. La pureza quiral se analizó por SFC quiral (Chiralcel OJ-3 50 x 4.6 mm, 3 micras; fase móvil: etanol al 50 % (DEA al 0.05 %) en CO₂; régimen de flujo: 3 ml/min, longitud de onda: 220 nm) y se observó un t_p = 2.89 min por encima de 95 %. $[\alpha_D] = -267.5$ (c = 0.2 en DMF, 25 °C). LC-MS (ESI) m/z : 724.2 $[M+1]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s,

1H), 8.16 (s, 1H, formiato), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.21 - 6.98 (m, 5H), 6.83 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 6.56 - 6.44 (m, 3H), 6.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.04 (dd, $J=5.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.51 (br d, $J=10.0$ Hz, 4H), 3.27 (br s, 8H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 2.19 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.51 (m, 4H), 1.28 - 1.04 (m, 2H).

^1H -NMR de la forma libre sin sal: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.83 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.48 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.04 (dd, $J=5.2, 13.2$ Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.12 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 5H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.19 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 4H), 1.22 - 1.06 (m, 2H).

PALBOCICILB

El palbociclib, también conocido como 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2- $\{[5-(\text{piperazin-1-il})\text{piridin-2-il}]\text{amino}\}$ pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, tiene la siguiente fórmula estructural:



El palbociclib es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. La ciclina D1 y la CDK4/6 se encuentran aguas abajo de las vías de señalización que conducen a la proliferación celular. El palbociclib *in vitro* redujo la proliferación celular de líneas celulares de cáncer de mama positivas a receptores de estrógeno (RE) al bloquear la progresión de las células de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. El tratamiento de líneas celulares de cáncer de mama con la combinación de palbociclib y antiestrógenos provoca una disminución de la fosforilación de la proteína retinoblastoma (Rb), lo que resulta en la disminución de la expresión y señalización de E2F, y en el aumento de la detención del crecimiento en comparación con el tratamiento con cada fármaco solo.

El tratamiento *in vitro* de líneas celulares de cáncer de mama positivas para ER con la combinación de palbociclib y antiestrógenos condujo a un aumento de la senescencia celular en comparación con cada fármaco solo, que se mantuvo durante un máximo de 6 días después de la eliminación del palbociclib y fue mayor si se continuaba el tratamiento antiestrógeno. Los estudios *in vivo* usando

un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama positivo para ER derivado de pacientes demostraron que la combinación de palbociclib y letrozol aumentó la inhibición de la fosforilación de Rb, la señalización aguas abajo y el crecimiento tumoral en comparación con cada fármaco solo.

Las células mononucleares de médula ósea humana tratadas con palbociclib en presencia o ausencia de un antiestrógeno *in vitro* no se convirtieron en senescentes y reanudaron la proliferación tras la suspensión de palbociclib.

En una modalidad, esta solicitud se refiere a cualquiera de los métodos para tratar y/o prevenir el cáncer de mama descritos en la presente descripción, en donde el método comprende coadministrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 o sal farmacéuticamente aceptable de este, o coadministrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto de la Fórmula (I-c) o sal farmacéuticamente aceptable de este y un inhibidor de CDK4/6 o sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I-c) es una base libre o sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es una base libre o sal farmacéuticamente aceptable de esta. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es sal de diclorhidrato de palbociclib. La sal de diclorhidrato de palbociclib puede prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de la base libre de palbociclib en una solución etérea de cloruro de hidrógeno. El palbociclib es un fármaco disponible comercialmente para el tratamiento del cáncer de mama desarrollado por Pfizer y vendido bajo la marca comercial Ibrance®.

MÉTODOS DE UBIQUITINACIÓN/DEGRADACIÓN DE UNA PROTEÍNA DIANA EN UNA CÉLULA

La presente invención proporciona un método para ubiquitinar/degradar una proteína diana (por ejemplo, una proteína diana intracelular) en una célula. El método comprende administrar un compuesto bifuncional que comprende un resto de unión a la E3 ubiquitina ligasa y un resto de direccionamiento de proteínas, preferentemente unido a través de un resto enlazador, en donde el

resto de unión a E3 ubiquitina ligasa reconoce una proteína de la vía de la ubiquitina (por ejemplo, una ubiquitina ligasa, preferentemente, una E3 ubiquitina ligasa) y el resto de direccionamiento a proteínas reconoce la proteína diana (por ejemplo, la proteína diana intracelular) de manera que ocurrirá la ubiquitinación de la proteína cuando la proteína diana se ubica en proximidad con la E3 ubiquitina ligasa, lo que da como resultado la degradación de la proteína diana mediante la vía proteosómica y que se efectúe el control (por ejemplo, la reducción) del nivel de la proteína diana. En una modalidad el resto de direccionamiento de proteínas se une a un receptor hormonal nuclear. En determinadas modalidades el resto de direccionamiento de proteínas se une a un receptor de estrógenos o a un receptor relacionado con el estrógeno. En una modalidad la proteína diana intracelular es un receptor de estrógenos o un receptor relacionado con el estrógeno. En una modalidad el resto enlazador es un enlace o un grupo químico que acopla covalentemente el resto de direccionamiento de proteínas al resto de unión a la E3 ubiquitina ligasa. En una modalidad determinada, el enlazador puede contener uno o más alcanos, y uno o más restos heterocíclicos. En una modalidad determinada, el alcano es un grupo alquilo C₁-C₆, y el resto heterocíclico es pirrolidina, imidazolidina, piperidina o piperazina. En una modalidad, la E3 ubiquitina ligasa es cereblon. En una modalidad determinada, el resto de unión a cereblon es talidomida, lenalidomida, pomalidomida, un análogo de estos, un isoéster de estos o un derivado de estos. El control (por ejemplo, la reducción) de los niveles de proteína proporcionado por la presente invención proporciona el tratamiento de un estado o afección de enfermedad, que se modula a través de la proteína diana mediante la disminución del nivel de esa proteína en las células de un paciente. En una modalidad, la presente invención se dirige a un método para tratar de un paciente humano que lo necesite para un estado o afección de enfermedad casualmente relacionados a una proteína donde la degradación de esa proteína producirá un efecto terapéutico en ese paciente, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención, opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo. El estado o afección de enfermedad puede ser un estado o afección de enfermedad causalmente relacionados con la expresión o sobreexpresión de una proteína.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

En un aspecto, la presente solicitud se refiere a un método para tratar y/o prevenir el cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

Los métodos de tratamiento del cáncer descritos en la presente descripción incluyen una reducción en el tamaño tumoral. Alternativamente, o además, el cáncer es cáncer metastásico y este método de tratamiento incluye la inhibición de la invasión de células cancerosas metastásicas.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de mama.

5 En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico.

En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado.

En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama ER+, HER2-.

En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2-.

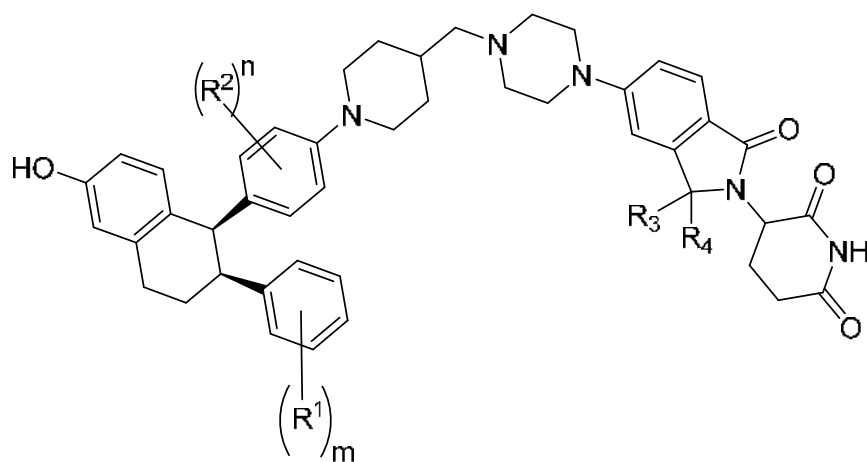
10 En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2- que también es localmente avanzado.

En un aspecto, la solicitud se refiere al tratamiento del cáncer de mama con un compuesto de la Fórmula (I), en donde el compuesto de la Fórmula (I) se refiere a un compuesto con la siguiente estructura:

(I),

15

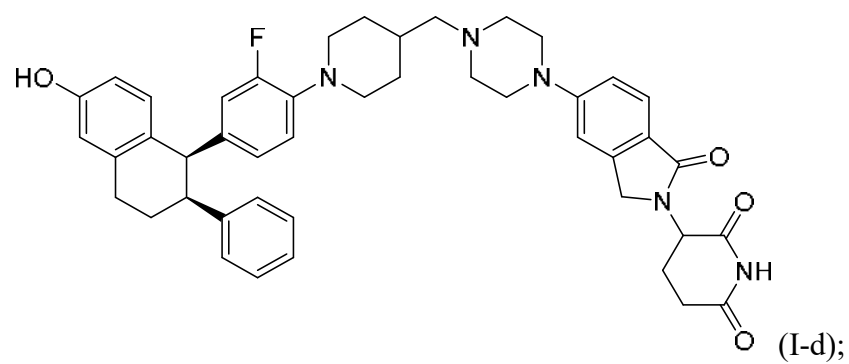
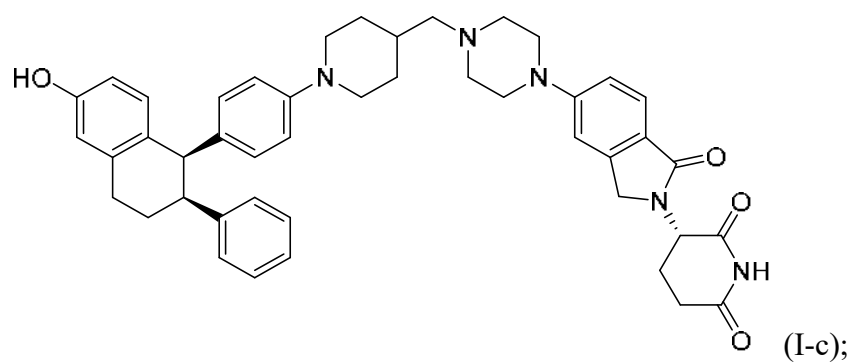
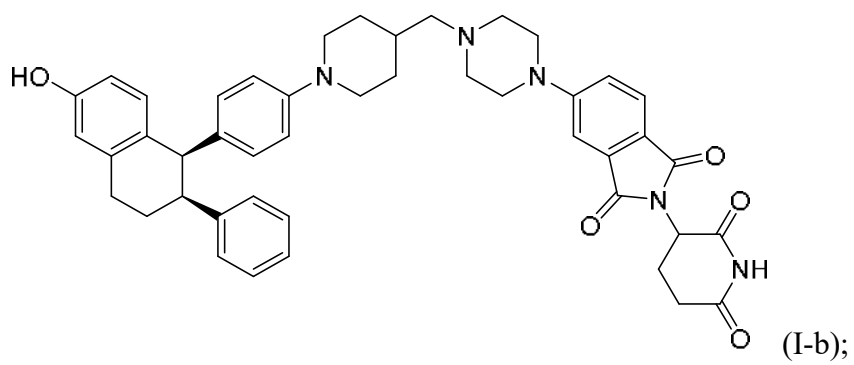
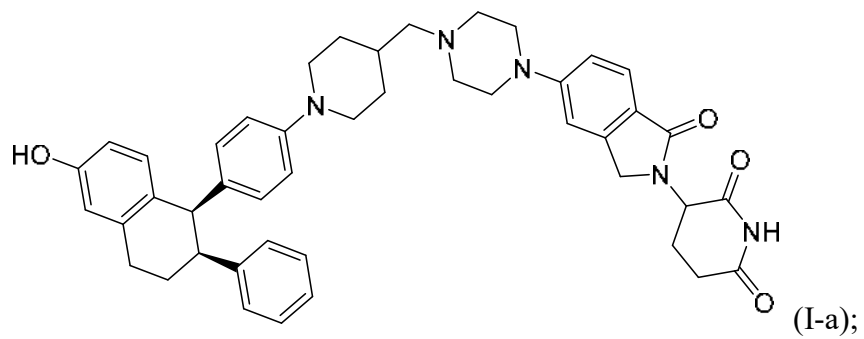
20



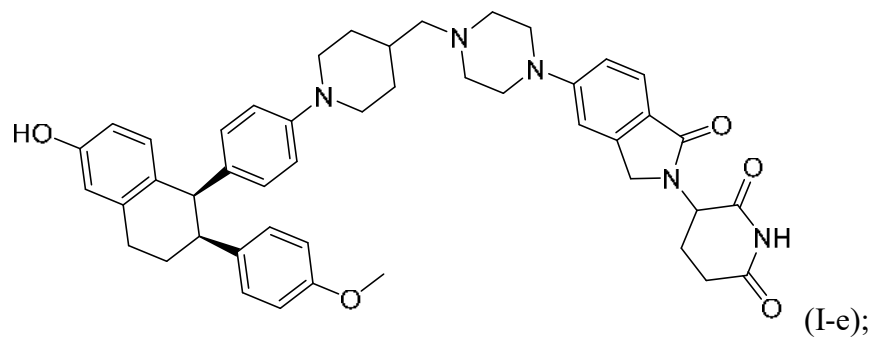
o una sal, enantiómero,

estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable
25 de este, en donde R¹, R², R₃, R₄, m y n se definen en la presente descripción. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado. En una modalidad, el cáncer de mama es ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2- que es localmente avanzado.

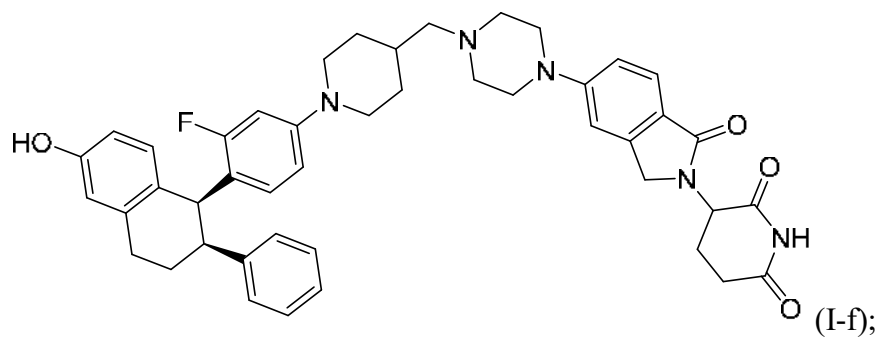
30 En un aspecto, la solicitud se refiere al tratamiento del cáncer de mama con un compuesto de la Fórmula (I), en donde el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



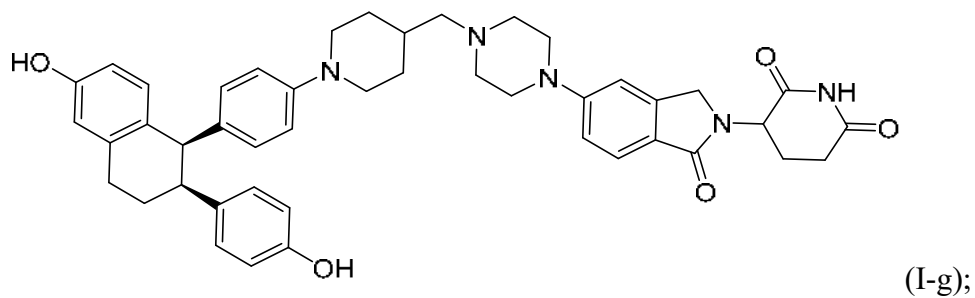
5



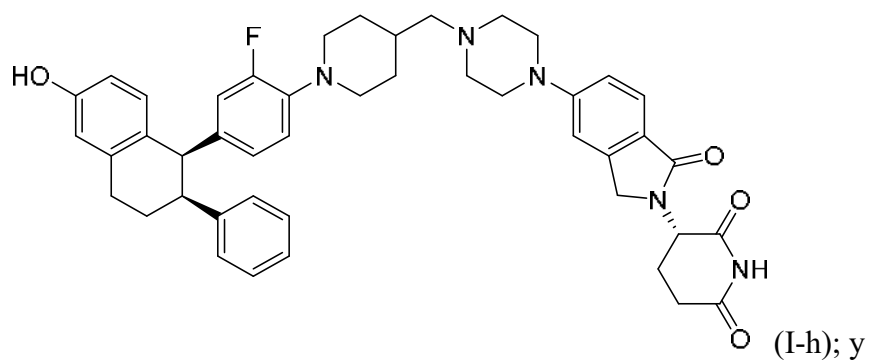
10



15

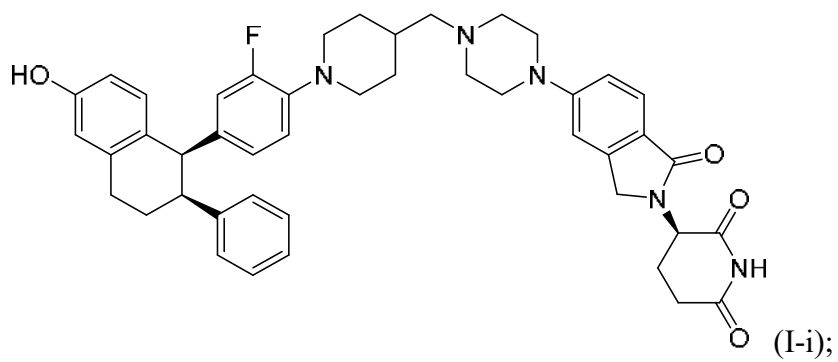


20



25

30



o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-c). En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado. En una modalidad, el cáncer de mama es ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2- que es localmente avanzado.

En un aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción del tamaño de un tumor. Una reducción del tamaño de un tumor también puede denominarse “regresión tumoral”.

Preferentemente, después del tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en un 5 % o más con relación a su tamaño antes del tratamiento; con mayor preferencia, el tamaño tumoral se reduce en un 10 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y con la máxima preferencia, se reduce en más de un 75 %. El tamaño de un tumor puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible.

En un aspecto preferido, el tamaño de un tumor puede medirse como un diámetro del tumor.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción del volumen tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, el volumen tumoral se reduce en un 5 % o más con relación a su tamaño antes del tratamiento; con mayor preferencia, el volumen tumoral se reduce en un 10 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y, con la máxima preferencia, se reduce en más de un 75 %. El volumen tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una disminución en la cantidad de tumores. Preferentemente, después del tratamiento, la cantidad de tumor se reduce en un 5 % o más con relación a la cantidad antes del tratamiento; con mayor preferencia, la cantidad de tumor se reduce en un 10 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y con la máxima preferencia, se reduce en un 75 %. La cantidad de tumores puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible.

En un aspecto preferido, la cantidad de tumores puede medirse mediante el conteo de los tumores

visibles a simple vista o a un aumento especificado. En un aspecto preferido, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una disminución en la cantidad de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario.

5 Preferentemente, después del tratamiento, la cantidad de lesiones metastásicas se reduce en un 5 % o más con relación a la cantidad antes del tratamiento; con mayor preferencia, la cantidad de lesiones metastásicas se reduce en un 10 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y con la máxima preferencia,
10 se reduce en un 75 %. La cantidad de lesiones metastásicas puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, la cantidad de lesiones metastásicas puede medirse mediante el conteo de las lesiones metastásicas visibles a simple vista o con un aumento especificado. En un aspecto preferido, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.

15 En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado un aumento en el tiempo de sobrevivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe portador solo. Preferentemente, el tiempo de sobrevivencia promedio aumenta en más de 30 días; con mayor preferencia, en más de 60 días; con mayor preferencia, en más de 90 días; y con la máxima preferencia, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo de sobrevivencia
20 promedio de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. En un aspecto preferido, un aumento en el tiempo de sobrevivencia promedio de una población puede medirse, por ejemplo, al calcular para una población la duración promedio de la sobrevivencia después del inicio del tratamiento con un agente o compuesto activo. En otro aspecto preferido, un aumento en el tiempo de sobrevivencia promedio de una población también puede medirse, por ejemplo, al
25 calcular para una población la longitud promedio de la sobrevivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un agente o compuesto activo.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado un aumento en el tiempo de sobrevivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. Preferentemente, el tiempo de sobrevivencia promedio aumenta en más de 30
30 días; con mayor preferencia, en más de 60 días; con mayor preferencia, en más de 90 días; y con la máxima preferencia, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo de sobrevivencia promedio de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. En un aspecto preferido, un

aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse, por ejemplo, al calcular para una población la duración promedio de la supervivencia después del inicio del tratamiento con un agente o compuesto activo. En otro aspecto preferido, un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población también puede medirse, por ejemplo, al calcular para una población la longitud promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto de la Fórmula (I).

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una disminución de la velocidad de crecimiento tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, la velocidad de crecimiento tumoral se reduce en al menos un 5 % con relación al número antes del tratamiento; con mayor preferencia, la velocidad de crecimiento tumoral se reduce en al menos un 10 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos un 20 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos un 30 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos un 40 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos un 50 %; aún con mayor preferencia, se reduce en al menos un 50 %; y con la máxima preferencia se reduce en al menos un 75 %. La velocidad de crecimiento tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, la velocidad de crecimiento tumoral se mide de acuerdo con un cambio en el diámetro tumoral por unidad de tiempo.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una disminución de la regeneración tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, la regeneración tumoral es menor que un 5 %; con mayor preferencia, la regeneración tumoral es menor que un 10 %; con mayor preferencia, menor que un 20 %; con mayor preferencia, menor que un 30 %; con mayor preferencia, menor que un 40 %; con mayor preferencia, menor que un 50 %; aún con mayor preferencia, menor que un 50 %; y con la máxima preferencia, menor que un 75 %. La regeneración tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, se mide la regeneración tumoral, por ejemplo, al medir un aumento en el diámetro de un tumor después de una reducción previa del tumor que siguió al tratamiento. En otro aspecto preferido, una disminución en la regeneración tumoral se indica por el fracaso de los tumores para volver a aparecer después de que se ha detenido el tratamiento.

Las dosificaciones de un compuesto de la Fórmula (I) para cualquiera de los métodos y usos descritos en la presente descripción varían en dependencia del agente, la edad, el peso, y la condición clínica del sujeto receptor, y la experiencia y el criterio del médico clínico o profesional que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosificación seleccionada.

La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse uno, dos, tres, cuatro, cinco, o más veces durante un día durante 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 o más días, seguido de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 o más días de no administración de un compuesto de la Fórmula (I). Este tipo de cronograma de tratamiento, es decir, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) en días consecutivos seguido de la no administración de un compuesto de la Fórmula (I) en días consecutivos puede denominarse un ciclo de tratamiento.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse una o dos veces durante un día durante un máximo de 5, 10, 15, 20, 25 o 30 días, seguido de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días de no administración de un compuesto de la Fórmula (I).

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse una vez al día durante un máximo de 5, 10, 15, 20, 25 o 30 días seguido de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días de no administración de un compuesto de la Fórmula (I).

En una modalidad, un ciclo de tratamiento que implica el compuesto de la Fórmula (I) puede repetirse tantas veces como sea necesario para lograr el efecto deseado.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 o 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más al día durante uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho,

nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, treinta días consecutivos, o durante 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, o más, en dosis únicas o divididas.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 30 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente

5 120 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 510 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 570 mg, 10 aproximadamente 600 mg, aproximadamente 630 mg, aproximadamente 660 mg, aproximadamente 690 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 780 mg, aproximadamente 810 mg, aproximadamente 840 mg, aproximadamente 870 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 930 mg, aproximadamente 960 mg, o aproximadamente 990 mg administrados una vez, dos veces, tres 15 veces, cuatro veces, o más al día en dosis únicas o divididas (cuya dosis puede ajustarse para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m², y la edad en años).

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más al día en dosis únicas o divididas (cuya dosis puede ajustarse para el

20 peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m², y la edad en años).

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 30 a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 40 a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 60 a aproximadamente 90 mg,

25 aproximadamente 70 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 80 a aproximadamente 110 mg, aproximadamente 90 a aproximadamente 120 mg, aproximadamente 100 a aproximadamente 130 mg, aproximadamente 110 a aproximadamente 140 mg, aproximadamente 120 a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 130 a aproximadamente 160 mg, aproximadamente 140 a aproximadamente 170 mg, aproximadamente 150 a aproximadamente 180 mg, 30 aproximadamente 160 a aproximadamente 190 mg, aproximadamente 170 a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 180 a aproximadamente 210 mg, aproximadamente 190 a aproximadamente 220 mg, aproximadamente 200 a aproximadamente 230 mg, aproximadamente 210 a

aproximadamente 240 mg, aproximadamente 220 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 230 a aproximadamente 260 mg, aproximadamente 240 a aproximadamente 270 mg, aproximadamente 250 a aproximadamente 280 mg, aproximadamente 260 a aproximadamente 290 mg, aproximadamente 270 a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 280 a aproximadamente 310 mg, aproximadamente 290 a aproximadamente 320 mg, aproximadamente 300 a aproximadamente 330 mg, aproximadamente 310 a aproximadamente 340 mg, aproximadamente 320 a aproximadamente 350 mg, aproximadamente 330 a aproximadamente 360 mg, aproximadamente 340 a aproximadamente 370 mg, aproximadamente 350 a aproximadamente 380 mg, aproximadamente 360 a aproximadamente 390 mg, aproximadamente 370 a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 380 a aproximadamente 410 mg, aproximadamente 390 a aproximadamente 420 mg, aproximadamente 400 a aproximadamente 430 mg, aproximadamente 410 a aproximadamente 440 mg, aproximadamente 420 a aproximadamente 450 mg, aproximadamente 430 a aproximadamente 460 mg, aproximadamente 440 a aproximadamente 470 mg, aproximadamente 450 a aproximadamente 480 mg, aproximadamente 460 a aproximadamente 490 mg, aproximadamente 470 a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 480 a aproximadamente 510 mg, aproximadamente 490 a aproximadamente 520 mg, aproximadamente 500 a aproximadamente 530 mg, aproximadamente 510 a aproximadamente 540 mg, aproximadamente 520 a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 530 a aproximadamente 560 mg, aproximadamente 540 a aproximadamente 570 mg, aproximadamente 550 a aproximadamente 580 mg, aproximadamente 560 a aproximadamente 590 mg, aproximadamente 570 a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 580 a aproximadamente 610 mg, aproximadamente 590 a aproximadamente 620 mg, aproximadamente 600 a aproximadamente 630 mg, aproximadamente 610 a aproximadamente 640 mg, aproximadamente 620 a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 630 a aproximadamente 660 mg, aproximadamente 640 a aproximadamente 670 mg, aproximadamente 650 a aproximadamente 680 mg, aproximadamente 660 a aproximadamente 690 mg, aproximadamente 670 a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 680 a aproximadamente 710 mg, de aproximadamente 690 a aproximadamente 720 mg, aproximadamente 700 a aproximadamente 730 mg, aproximadamente 710 a aproximadamente 740 mg, aproximadamente 720 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 730 a aproximadamente 760 mg, aproximadamente 740 a aproximadamente 770 mg, aproximadamente 750 a aproximadamente 780 mg, aproximadamente 760 a aproximadamente 790 mg, aproximadamente 770 a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 780 a aproximadamente 810

mg, aproximadamente 790 a aproximadamente 820 mg, aproximadamente 800 a aproximadamente 830 mg, aproximadamente 810 a aproximadamente 840 mg, aproximadamente 820 a aproximadamente 850 mg, aproximadamente 830 a aproximadamente 860 mg, aproximadamente 840 a aproximadamente 870 mg, aproximadamente 850 a aproximadamente 880 mg, 5 aproximadamente 860 a aproximadamente 890 mg, aproximadamente 870 a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 880 a aproximadamente 910 mg, aproximadamente 890 a aproximadamente 920 mg, aproximadamente 900 a aproximadamente 930 mg, aproximadamente 910 a aproximadamente 940 mg, aproximadamente 920 a aproximadamente 950 mg, aproximadamente 930 a aproximadamente 960 mg, aproximadamente 940 a aproximadamente 970 mg, 10 aproximadamente 950 a aproximadamente 980 mg, aproximadamente 960 a aproximadamente 990 mg, o aproximadamente 970 a aproximadamente 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más al día en dosis únicas o divididas (cuya dosis puede ajustarse para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m², y la edad en años).

La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) también puede variar de 15 aproximadamente 0.01 mg/kg por día a aproximadamente 100 mg/kg por día. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 0.05 mg/kg por día a aproximadamente 10 mg/kg por día. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 0.075 mg/kg por día a aproximadamente 5 mg/kg por día. En un aspecto, la 20 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 0.10 mg/kg por día a aproximadamente 1 mg/kg por día. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 0.20 mg/kg por día a aproximadamente 0.70 mg/kg por día.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es 25 aproximadamente 0.10 mg/kg por día, aproximadamente 0.15 mg/kg por día, aproximadamente 0.20 mg/kg por día, aproximadamente 0.25 mg/kg por día, aproximadamente 0.30 mg/kg por día, aproximadamente 0.35 mg/kg por día, aproximadamente 0.40 mg/kg por día, aproximadamente 0.45 mg/kg por día, aproximadamente 0.50 mg/kg por día, aproximadamente 0.55 mg/kg por día, aproximadamente 0.60 mg/kg por día, aproximadamente 0.65 mg/kg por día, aproximadamente 30 0.70 mg/kg por día, aproximadamente 0.75 mg/kg por día, aproximadamente 0.80 mg/kg por día, aproximadamente 0.85 mg/kg por día, aproximadamente 0.90 mg/kg por día, aproximadamente 0.95 mg/kg por día, o aproximadamente 1.00 mg/kg por día.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es aproximadamente 1.05 mg/kg por día, aproximadamente 1.10 mg/kg por día, aproximadamente 1.15 mg/kg por día, aproximadamente 1.20 mg/kg por día, aproximadamente 1.25 mg/kg por día, aproximadamente 1.30 mg/kg por día, aproximadamente 1.35 mg/kg por día, aproximadamente 1.40 mg/kg por día, aproximadamente 1.45 mg/kg por día, aproximadamente 1.50 mg/kg por día, aproximadamente 1.55 mg/kg por día, aproximadamente 1.60 mg/kg por día, aproximadamente 1.65 mg/kg por día, aproximadamente 1.70 mg/kg por día, aproximadamente 1.75 mg/kg por día, aproximadamente 1.80 mg/kg por día, aproximadamente 1.85 mg/kg por día, aproximadamente 1.90 mg/kg por día, aproximadamente 1.95 mg/kg por día, o aproximadamente 2.00 mg/kg por día.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 2 mg/kg por día, aproximadamente 2.5 mg/kg por día, aproximadamente 3 mg/kg por día, aproximadamente 3.5 mg/kg por día, aproximadamente 4 mg/kg por día, aproximadamente 4.5 mg/kg por día, aproximadamente 5 mg/kg por día, aproximadamente 5.5 mg/kg por día, aproximadamente 6 mg/kg por día, aproximadamente 6.5 mg/kg por día, aproximadamente 7 mg/kg por día, aproximadamente 7.5 mg/kg por día, aproximadamente 8.0 mg/kg por día, aproximadamente 8.5 mg/kg por día, aproximadamente 9.0 mg/kg por día, aproximadamente 9.5 mg/kg por día o aproximadamente 10 mg/kg por día.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto una vez al día. En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto todos a la vez. En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto en dos porciones (una dosis dividida). En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto en tres porciones. En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto en cuatro porciones. En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto en cinco o más porciones. En una modalidad, estas porciones se administran al sujeto a intervalos regulares durante el día, por ejemplo, cada 12 horas, cada 8 horas, cada 6 horas, cada 5 horas, cada 4 horas, etc.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 3.500 ng*hr/ml, aproximadamente 3.550 ng*hr/ml, aproximadamente 3.600 ng*hr/ml, aproximadamente 3.650 ng*hr/ml, aproximadamente 3.700 ng*hr/ml, aproximadamente 3.750 ng*hr/ml, aproximadamente 3.800 ng*hr/ml, aproximadamente 3.850 ng*hr/ml, aproximadamente 3.900 ng*hr/ml,

- aproximadamente 3.950 ng*hr/ml, aproximadamente 4.000 ng*hr/ml, aproximadamente 4.050 ng*hr/ml, aproximadamente 4.100 ng*hr/ml, aproximadamente 4.150 ng*hr/ml, aproximadamente 4.200 ng*hr/ml, aproximadamente 4.250 ng*hr/ml, aproximadamente 4.300 ng*hr/ml, aproximadamente 4.350 ng*hr/ml, 4.400 ng*hr/ml, aproximadamente 4.450 ng*hr/ml,
- 5 aproximadamente 4.500 ng*hr/ml, aproximadamente 4.550 ng*hr/ml, aproximadamente 4.600 ng*hr/ml, aproximadamente 4.650 ng*hr/ml, aproximadamente 4.700 ng*hr/ml, aproximadamente 4.750 ng*hr/ml, aproximadamente 4.800 ng*hr/ml, aproximadamente 4.850 ng*hr/ml, aproximadamente 4.900 ng*hr/ml, aproximadamente 4.950 ng*hr/ml, o aproximadamente 5.000 ng*hr/ml.
- 10 En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un AUC_{TAU} medio al día 15 mayor que aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 155 ng/ml, aproximadamente 160 ng/ml, aproximadamente 165 ng/ml, aproximadamente 170 ng/ml, aproximadamente 175 ng/ml, aproximadamente 180 ng/ml, aproximadamente 185 ng/ml, aproximadamente 190 ng/ml, aproximadamente 195 ng/ml, aproximadamente 200 ng/ml,
- 15 aproximadamente 205 ng/ml, aproximadamente 210 ng/ml, aproximadamente 215 ng/ml, aproximadamente 220 ng/ml, aproximadamente 225 ng/ml, aproximadamente 230 ng/ml, aproximadamente 235 ng/ml, aproximadamente 240 ng/ml, aproximadamente 245 ng/ml, aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 255 ng/ml, aproximadamente 260 ng/ml, aproximadamente 265 ng/ml, aproximadamente 270 ng/ml, aproximadamente 275 ng/ml,
- 20 aproximadamente 280 ng/ml, aproximadamente 285 ng/ml, aproximadamente 290 ng/ml, aproximadamente 295 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 305 ng/ml, aproximadamente 310 ng/ml, aproximadamente 315 ng/ml, aproximadamente 320 ng/ml, aproximadamente 325 ng/ml, aproximadamente 330 ng/ml, aproximadamente 335 ng/ml, aproximadamente 340 ng/ml, aproximadamente 345 ng/ml o aproximadamente 350 ng/ml.
- 25 La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular o en modelos animales, generalmente ratas, ratones, conejos, perros, o cerdos. El modelo animal también puede usarse para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración apropiados. Tal información puede usarse entonces para determinar las dosis y vías útiles para la administración en seres humanos. La eficacia y toxicidad
- 30 terapéutica/profiláctica pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 % de la población) y LD₅₀ (la dosis en el 50 de la población). La relación de dosis

entre los efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación, LD₅₀/ED₅₀. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que muestran índices terapéuticos grandes. La dosificación puede variar dentro de ese intervalo en dependencia de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y de la vía de administración.

- 5 La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes de un compuesto de la Fórmula (I) o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, la hora y la frecuencia de la administración, la(s) combinación(ciones) del fármaco, las sensibilidades a las reacciones y la tolerancia/respuesta a la
- 10 terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 3 a 4 días, cada semana, o una vez cada dos semanas en dependencia de la semivida y la velocidad de depuración de la formulación particular.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO QUE COMPRENDEN ADMINISTRAR COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (I) E INHIBIDORES DE CDK4/6

- 15 En un aspecto, la presente solicitud se refiere a un método para tratar y/o prevenir el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende coadministrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6. Estos métodos incluyen una reducción del tamaño tumoral. Alternativamente o además, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico y este método de
- 20 tratamiento incluye la inhibición de la invasión de células cancerosas metastásicas. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado. En una modalidad, el cáncer de mama es ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2- que es localmente
- 25 avanzado.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y la cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 se administran simultáneamente (ya sea en la misma formulación o en formulaciones separadas).

- En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y la
- 30 cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 se administran secuencialmente, es decir, el compuesto de la Fórmula (I) primero, seguido del inhibidor de CDK4/6; o el inhibidor de

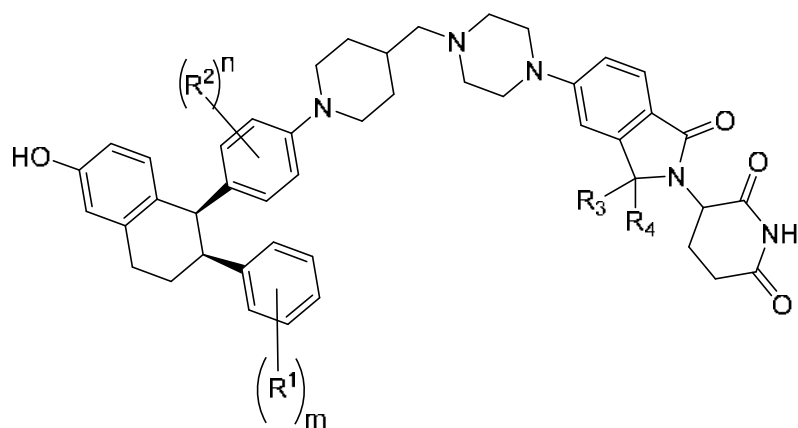
CDK4/6 primero, seguido del compuesto de la Fórmula (I). En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 se administra primero, seguido del compuesto de la Fórmula (I) una hora después.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y la cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 se administran en proximidad temporal.

En algunas modalidades, “proximidad temporal” significa que la administración del compuesto de la Fórmula (I) se produce dentro de un período de tiempo antes o después de la administración del inhibidor de CDK (por ejemplo, palbociclib), de manera que el efecto terapéutico del compuesto de la Fórmula (I) se superpone con el efecto terapéutico del inhibidor de CDK (por ejemplo, palbociclib). En algunas modalidades, el efecto terapéutico del compuesto de la Fórmula (I) se superpone completamente con el efecto terapéutico del inhibidor de CDK (por ejemplo, palbociclib). En algunas modalidades, “proximidad temporal” significa que la administración del compuesto de la Fórmula (I) se produce dentro de un período de tiempo antes o después de la administración del inhibidor de CDK (por ejemplo, palbociclib), de manera que hay un efecto sinérgico entre el compuesto de la Fórmula (I) y el inhibidor de CDK.

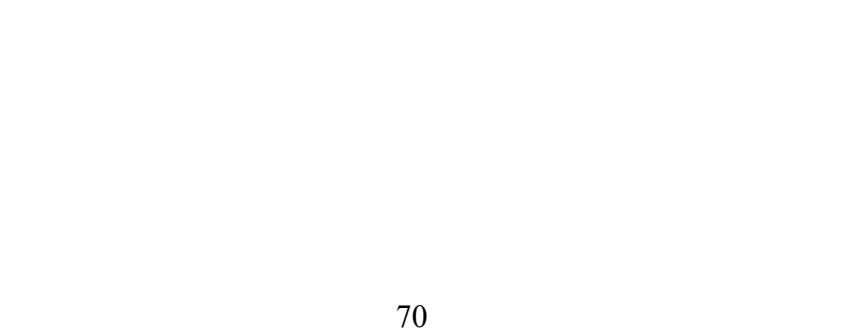
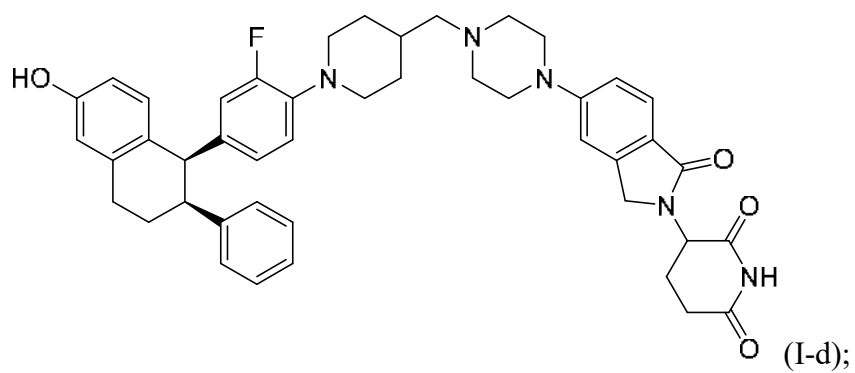
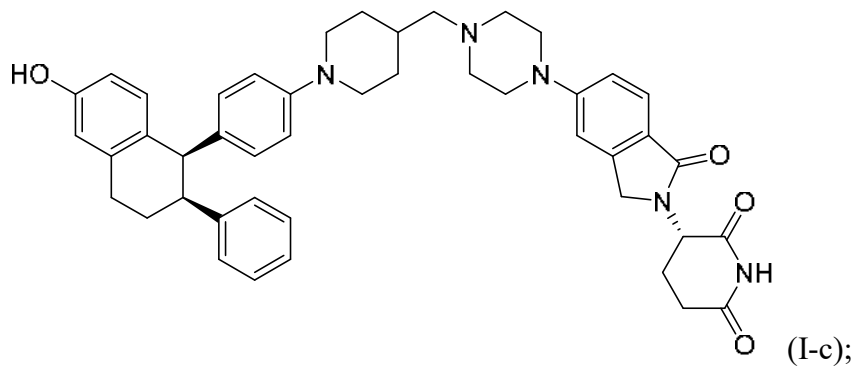
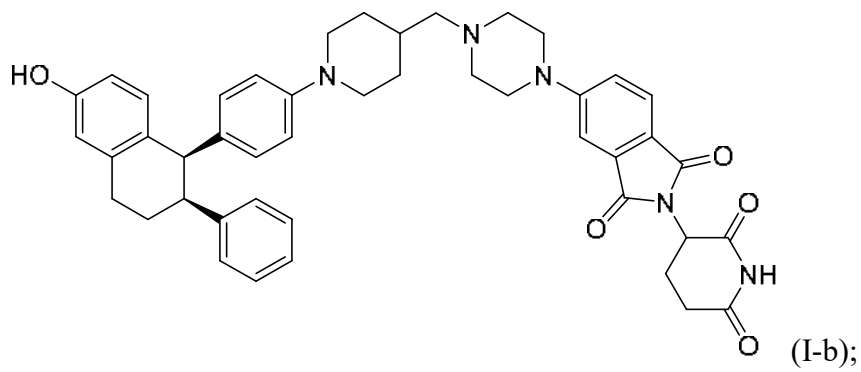
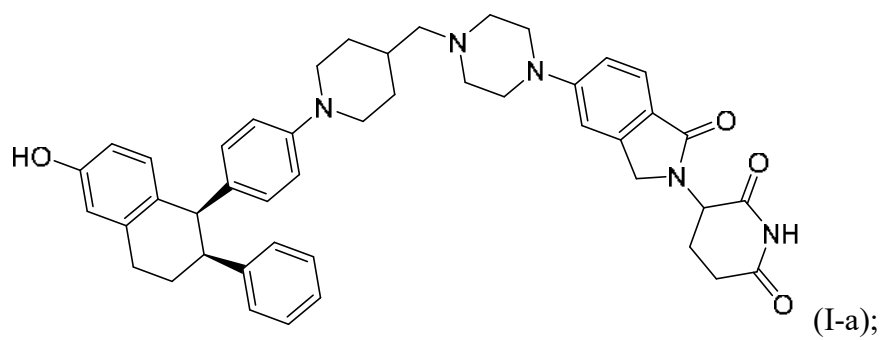
La “proximidad temporal” puede variar de acuerdo con diversos factores, incluidos, pero no se limita a, la edad, género, peso, antecedentes genéticos, afección médica, antecedentes de enfermedades, y antecedentes de tratamiento del sujeto al que se administrarán los agentes terapéuticos; la enfermedad o afección a tratar o mejorar; el resultado terapéutico a lograr; la dosificación, frecuencia de dosificación, y duración de la dosificación de los agentes terapéuticos; la farmacocinética y farmacodinámica de los agentes terapéuticos; y la(s) vía(s) a través de la(s) cual(es) se administran los agentes terapéuticos. En algunas modalidades, “proximidad temporal” significa dentro de 15 minutos, dentro de 30 minutos, dentro de una hora, dentro de dos horas, dentro de cuatro horas, dentro de seis horas, dentro de ocho horas, dentro de 12 horas, dentro de 18 horas, dentro de 24 horas, dentro de 36 horas, dentro de 2 días, dentro de 3 días, dentro de 4 días, dentro de 5 días, dentro de 6 días, dentro de una semana, dentro de 2 semanas, dentro de 3 semanas, dentro de 4 semanas, dentro de 6 semanas o dentro de 8 semanas. En algunas modalidades, la administración múltiple de un agente terapéutico puede producirse en proximidad temporal a una administración única de otro agente terapéutico. En algunas modalidades, la proximidad temporal puede cambiar durante un ciclo de tratamiento o dentro de un régimen de dosificación.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un método para tratar y/o prevenir el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, en donde el compuesto de la Fórmula (I) se refiere a un compuesto con la siguiente estructura:



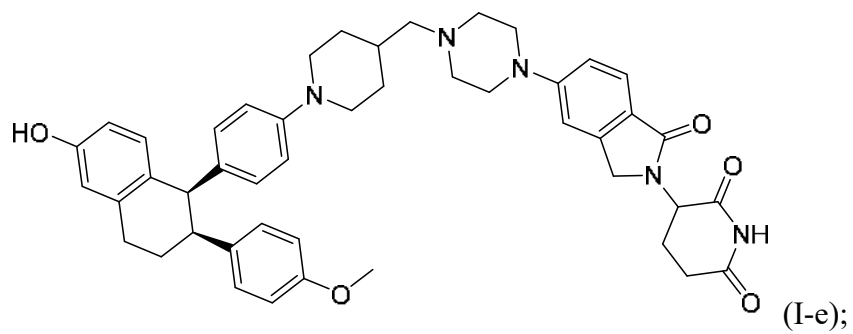
estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^2 , R_3 , R_4 , m , y n se definen en la presente descripción, y el inhibidor de CDK4/6, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto que inhibe la enzima en seres humanos denominada cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4 y 6. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib, diclorhidrato de palbociclib, o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado. En una modalidad, el cáncer de mama es ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2- que es localmente avanzado.

En un aspecto, la solicitud se refiere a un método para tratar y/o prevenir el cáncer de mama en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, en donde el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

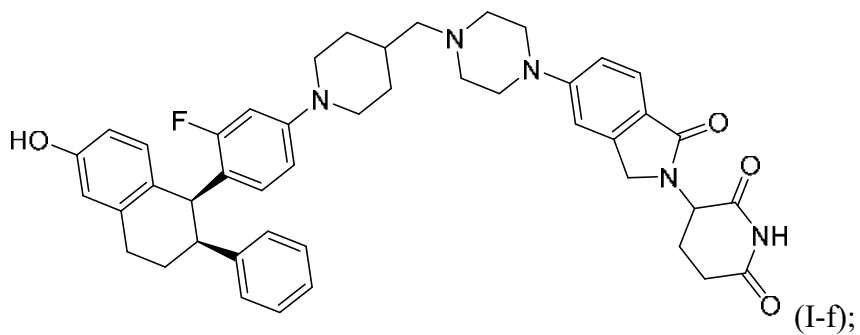


30

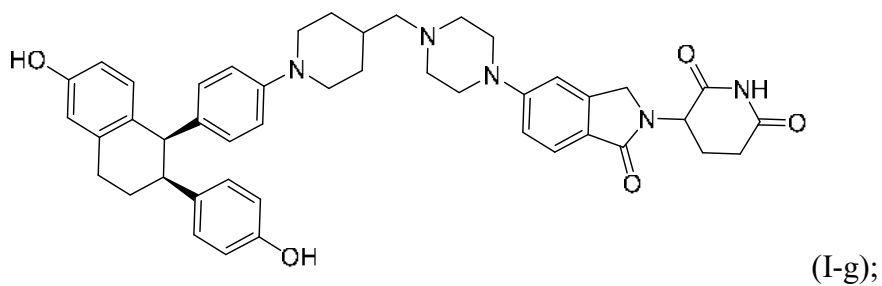
5



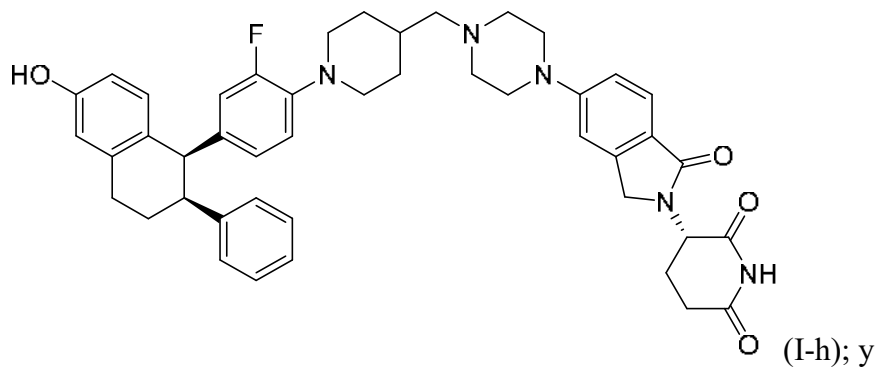
10



15

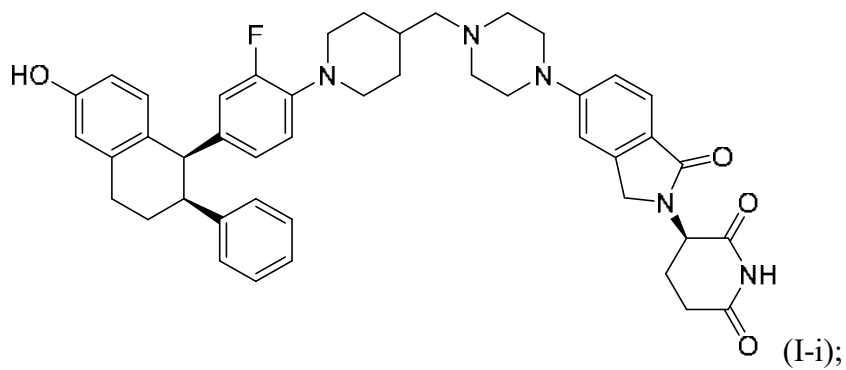


20



25

30



o una sal, enantiómero, estereoisómero, solvato, polimorfo, derivado isotópico o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y el inhibidor de CDK4/6 es SHR6390, trilaciclib, lerociclib, AT7519M, dinaciclib, ribociclib, abemaciclib o palbociclib, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la

5 Fórmula (I-c). En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado. En una modalidad, el cáncer de mama es ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2- que es localmente avanzado.

10 En un aspecto, la solicitud se refiere a una preparación combinada de un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente descripción y un inhibidor de CDK4/6 como se define en la presente descripción, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de mama. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado. En

15 una modalidad, el cáncer de mama es ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2- que es localmente avanzado.

En un aspecto, la solicitud se refiere a una preparación combinada de un compuesto de la Fórmula (I-c) como se define en la presente descripción y un inhibidor de CDK4/6 como se define en la

20 presente descripción, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de mama. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado. En una modalidad, el cáncer de mama es ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de

25 mama metastásico, ER+, HER2- que es localmente avanzado.

En un aspecto, la solicitud se refiere a una preparación combinada de un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente descripción y el inhibidor de palbociclib como se define en la presente descripción, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o la

30 prevención del cáncer de mama. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado. En una modalidad, el cáncer de mama es ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es

cáncer de mama metastásico, ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2- que es localmente avanzado.

En un aspecto, la solicitud se refiere a una preparación combinada de un compuesto de la Fórmula (I-c) como se define en la presente descripción y el inhibidor de palbocicilb como se define en la

5 presente descripción, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o la prevención del cáncer de mama. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama localmente avanzado. En una modalidad, el cáncer de mama es ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico, ER+, HER2-. En una modalidad, el cáncer de mama es cáncer de
10 mama metastásico, ER+, HER2- que es localmente avanzado.

En un aspecto, el tratamiento del cáncer con un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6 da como resultado una reducción en el tamaño de un tumor. Una reducción del tamaño de un tumor también puede denominarse “regresión tumoral”. Preferentemente, después del tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en un 5 % o más con relación a su tamaño antes del
15 tratamiento; con mayor preferencia, el tamaño tumoral se reduce en un 10 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y con la máxima preferencia, se reduce en más de un 75 %. El tamaño de un tumor puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, el tamaño
20 de un tumor puede medirse como un diámetro del tumor.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer con un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6 da como resultado una reducción en el volumen tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, el volumen tumoral se reduce en un 5 % o más con relación a su tamaño antes del tratamiento; con mayor preferencia, el volumen tumoral se reduce en un 10 % o más; con mayor
25 preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y, con la máxima preferencia, se reduce en más de un 75 %. El volumen tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer con un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de
30 CDK4/6 da como resultado una disminución en la cantidad de tumores. Preferentemente, después del tratamiento, la cantidad de tumor se reduce en un 5 % o más con relación a la cantidad antes del tratamiento; con mayor preferencia, la cantidad de tumor se reduce en un 10 % o más; con

mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y con la máxima preferencia, se reduce en un 75 %. La cantidad de tumores puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, la cantidad de tumores puede medirse mediante el conteo de los tumores visibles a simple vista o a un aumento especificado. En un aspecto preferido, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer con un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6 da como resultado una disminución en la cantidad de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. Preferentemente, después del tratamiento, la cantidad de lesiones metastásicas se reduce en un 5 % o más con relación a la cantidad antes del tratamiento; con mayor preferencia, la cantidad de lesiones metastásicas se reduce en un 10 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 20 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 30 % o más; con mayor preferencia, se reduce en un 40 % o más; aún con mayor preferencia, se reduce en un 50 % o más; y con la máxima preferencia, se reduce en un 75 %. La cantidad de lesiones metastásicas puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, la cantidad de lesiones metastásicas puede medirse mediante el conteo de las lesiones metastásicas visibles a simple vista o con un aumento especificado. En un aspecto preferido, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer con un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6 da como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe solo portador. Preferentemente, el tiempo de supervivencia promedio aumenta en más de 30 días; con mayor preferencia, en más de 60 días; con mayor preferencia, en más de 90 días; y con la máxima preferencia, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. En un aspecto preferido, un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse, por ejemplo, al calcular para una población la duración promedio de la supervivencia después del inicio del tratamiento con un agente o compuesto activo. En otro aspecto preferido, un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población también puede medirse, por ejemplo, al calcular para una población la longitud promedio de la supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un agente o compuesto activo.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer con un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6 da como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. Preferentemente, el tiempo de supervivencia promedio aumenta en más de 30 días; con mayor preferencia, en más de 60 días; con mayor preferencia, en más de 90 días; y con la máxima preferencia, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. En un aspecto preferido, un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población puede medirse, por ejemplo, al calcular para una población la duración promedio de la supervivencia después del inicio del tratamiento con un agente o compuesto activo. En otro aspecto preferido, un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población también puede medirse, por ejemplo, al calcular para una población la longitud promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer con un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6 da como resultado una disminución en la velocidad de crecimiento tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, la velocidad de crecimiento tumoral se reduce en al menos un 5 % con relación al número antes del tratamiento; con mayor preferencia, la velocidad de crecimiento tumoral se reduce en al menos un 10 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos un 20 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos un 30 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos un 40 %; con mayor preferencia, se reduce en al menos un 50 %; aún con mayor preferencia, se reduce en al menos un 50 %; y con la máxima preferencia se reduce en al menos un 75 %. La velocidad de crecimiento tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, la velocidad de crecimiento tumoral se mide de acuerdo con un cambio en el diámetro tumoral por unidad de tiempo.

En otro aspecto, el tratamiento del cáncer con un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6 da como resultado una disminución en la regeneración tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, la regeneración tumoral es menor que un 5 %; con mayor preferencia, la regeneración tumoral es menor que un 10 %; con mayor preferencia, menor que un 20 %; con mayor preferencia, menor que un 30 %; con mayor preferencia, menor que un 40 %; con mayor preferencia, menor que un 50 %; aún con mayor preferencia, menor que un 50 %; y con la máxima preferencia, menor que un 75 %. La regeneración tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. En un aspecto preferido, se mide la regeneración tumoral, por

ejemplo, al medir un aumento en el diámetro o volumen de un tumor después de una reducción previa del tumor que siguió al tratamiento. En otro aspecto preferido, una disminución en la regeneración tumoral se indica por el fracaso de los tumores para volver a aparecer después de que se ha detenido el tratamiento.

5 Las dosificaciones de un compuesto de la Fórmula (I) y el inhibidor de CDK4/6 para cualquiera de los métodos y usos descritos en la presente descripción varían en dependencia del agente, la edad, el peso, y la condición clínica del sujeto receptor, y la experiencia y el criterio del médico clínico o profesional que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosificación seleccionada.

La cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de CDK4/6 puede administrarse una, dos, tres,
10 cuatro, cinco, o más veces durante un día para 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 o más días, seguido de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 o más días de no administración del inhibidor de CDK4/6. Este tipo de cronograma de tratamiento, es decir, la administración del inhibidor de CDK4/6 en días consecutivos, seguida de la no administración del inhibidor de CDK4/6 en días
15 consecutivos, puede denominarse ciclo de tratamiento.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de CDK4/6 puede administrarse una o dos veces durante un día durante un máximo de 5, 10, 15, 20, 25 o 30 días, seguido de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días de no administración del inhibidor de CDK4/6.

En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de CDK4/6 puede
20 administrarse una vez al día durante un máximo de 5, 10, 15, 20, 25 o 30 días seguido de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días de no administración del inhibidor de CDK4/6.

En una modalidad, un ciclo de tratamiento que implica el inhibidor de CDK4/6 puede repetirse tantas veces como sea necesario para lograr el efecto deseado.

En una modalidad, el ciclo de tratamiento con el inhibidor de CDK4/6 es igual al ciclo de
25 tratamiento con el compuesto de la fórmula (I).

En una modalidad, el ciclo de tratamiento con el inhibidor de CDK4/6 es diferente del ciclo de tratamiento con el compuesto de la fórmula (I).

La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y el inhibidor de CDK4/6 puede administrarse una o más veces durante un día durante un máximo de 30 o más días, seguido
30 de 1 o más días de no administración de un compuesto de la Fórmula (I) y/o el inhibidor de CDK4/6. Este tipo de cronograma de tratamiento, es decir, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) y/o el inhibidor de CDK4/6 en días consecutivos seguido de la no administración de

un compuesto de la Fórmula (I) y/o el inhibidor de CDK4/6 en días consecutivos, puede denominarse un ciclo de tratamiento o un ciclo. En una modalidad, un ciclo de tratamiento puede repetirse una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, o más veces. En una modalidad, un ciclo de tratamiento de un inhibidor de CDK4/6 puede repetirse tantas veces como sea necesario para lograr el efecto deseado.

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 o 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más una vez al día durante uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, treinta días consecutivos, o durante 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, o más, en dosis únicas o divididas.

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 30 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 420 mg,

- aproximadamente 450 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 510 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 630 mg, aproximadamente 660 mg, aproximadamente 690 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 780 mg, 5 aproximadamente 810 mg, aproximadamente 840 mg, aproximadamente 870 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 930 mg, aproximadamente 960 mg, o aproximadamente 990 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más al día en dosis únicas o divididas (cuya dosis puede ajustarse para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m², y la edad en años).
- 10 En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 1,000 mg administrados una vez, dos, tres veces, cuatro veces, o más al día en dosis únicas o divididas (cuya dosis puede ajustarse para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m², y la edad en años).
- 15 En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 mg, de 20 aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 70 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 80 a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 90 a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 110 a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 120 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 130 a 25 aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 140 a aproximadamente 170 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 160 a aproximadamente 190 mg, de aproximadamente 170 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 180 a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 190 a aproximadamente 220 mg, de 30 aproximadamente 200 a aproximadamente 230 mg, de aproximadamente 210 a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 220 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 230 a aproximadamente 260 mg, de aproximadamente 240 a aproximadamente 270 mg, de

aproximadamente 250 a aproximadamente 280 mg, de aproximadamente 260 a aproximadamente 290 mg, de aproximadamente 270 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 280 a aproximadamente 310 mg, de aproximadamente 290 a aproximadamente 320 mg, de aproximadamente 300 a aproximadamente 330 mg, de aproximadamente 310 a aproximadamente 340 mg, de aproximadamente 320 a 350 mg, de aproximadamente 330 a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 340 a aproximadamente 370 mg, de aproximadamente 350 a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 360 a 390 mg aproximadamente, de aproximadamente 370 a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 380 a aproximadamente 410 mg, de aproximadamente 390 a aproximadamente 420 mg, de aproximadamente 400 a aproximadamente 430 mg, de aproximadamente 410 a aproximadamente 440 mg, de aproximadamente 420 a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 430 a aproximadamente 460 mg, de aproximadamente 440 a aproximadamente 470 mg, de aproximadamente 450 a aproximadamente 480 mg, de aproximadamente 460 a aproximadamente 490 mg, de aproximadamente 470 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 480 a aproximadamente 510 mg, de aproximadamente 490 a aproximadamente 520 mg, de aproximadamente 500 a aproximadamente 530 mg, de aproximadamente 510 a aproximadamente 540 mg, de aproximadamente 520 a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 530 a aproximadamente 560 mg, de aproximadamente 540 a aproximadamente 570 mg, de aproximadamente 550 a aproximadamente 580 mg, de aproximadamente 560 a aproximadamente 590 mg, de aproximadamente 570 a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 580 a aproximadamente 610 mg, de aproximadamente 590 a aproximadamente 620 mg, de aproximadamente 600 a aproximadamente 630 mg, de aproximadamente 610 a aproximadamente 640 mg, de aproximadamente 620 a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 630 a aproximadamente 660 mg, de aproximadamente 640 a aproximadamente 670 mg, de aproximadamente 650 a aproximadamente 680 mg, de aproximadamente 660 a aproximadamente 690 mg, de aproximadamente 670 a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 680 a aproximadamente 710 mg, de aproximadamente 690 a aproximadamente 720 mg, de aproximadamente 700 a aproximadamente 730 mg, de aproximadamente 710 a aproximadamente 740 mg, de aproximadamente 720 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 730 a aproximadamente 760 mg, de aproximadamente 740 a aproximadamente 770 mg, de aproximadamente 750 a aproximadamente 780 mg, de aproximadamente 760 a aproximadamente 790 mg, de aproximadamente 770 a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 780 a

aproximadamente 810 mg, de aproximadamente 790 a aproximadamente 820 mg, de aproximadamente 800 a aproximadamente 830 mg, de aproximadamente 810 a aproximadamente 840 mg, de aproximadamente 820 a aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 830 a aproximadamente 860 mg, de aproximadamente 840 a aproximadamente 870 mg, de aproximadamente 850 a aproximadamente 880 mg, de aproximadamente 860 a aproximadamente 890 mg, de aproximadamente 870 a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 880 a aproximadamente 910 mg, de aproximadamente 890 a aproximadamente 920 mg, de aproximadamente 900 a aproximadamente 930 mg, de aproximadamente 910 a aproximadamente 940 mg, de aproximadamente 920 a aproximadamente 950 mg, de aproximadamente 930 a aproximadamente 960 mg, de aproximadamente 940 a aproximadamente 970 mg, de aproximadamente 950 a aproximadamente 980 mg, de aproximadamente 960 a aproximadamente 990 mg, o de aproximadamente 970 a aproximadamente 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más al día en dosis únicas o divididas (cuya dosis puede ajustarse para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m², y la edad en años).

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) también puede variar de aproximadamente 0.01 mg/kg por día a aproximadamente 100 mg/kg por día, aproximadamente 0.05 mg/kg por día a aproximadamente 10 mg/kg por día, aproximadamente 0.075 mg/kg por día a aproximadamente 5 mg/kg por día, aproximadamente 0.10 mg/kg por día a aproximadamente 1 mg/kg por día, o aproximadamente 0.20 mg/kg por día a aproximadamente 0.70 mg/kg por día.

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es aproximadamente 0.10 mg/kg por día, aproximadamente 0.15 mg/kg por día, aproximadamente 0.20 mg/kg por día, aproximadamente 0.25 mg/kg por día, aproximadamente 0.30 mg/kg por día, aproximadamente 0.35 mg/kg por día, aproximadamente 0.40 mg/kg por día, aproximadamente 0.45 mg/kg por día, aproximadamente 0.50 mg/kg por día, aproximadamente 0.55 mg/kg por día, aproximadamente 0.60 mg/kg por día, aproximadamente 0.65 mg/kg por día, aproximadamente 0.70 mg/kg por día, aproximadamente 0.75 mg/kg por día, aproximadamente 0.80 mg/kg por día, aproximadamente 0.85 mg/kg por día, aproximadamente 0.90 mg/kg por día, aproximadamente 0.95 mg/kg por día, o aproximadamente 1.00 mg/kg por día.

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es aproximadamente 1.05 mg/kg por día, aproximadamente 1.10 mg/kg por día, aproximadamente 1.15 mg/kg por día, aproximadamente 1.20 mg/kg por día, aproximadamente 1.25 mg/kg por día, aproximadamente 1.30 mg/kg por día, aproximadamente 1.35 mg/kg por día, aproximadamente 1.40 mg/kg por día, aproximadamente 1.45 mg/kg por día, aproximadamente 1.50 mg/kg por día, aproximadamente 1.55 mg/kg por día, aproximadamente 1.60 mg/kg por día, aproximadamente 1.65 mg/kg por día, aproximadamente 1.70 mg/kg por día, aproximadamente 1.75 mg/kg por día, aproximadamente 1.80 mg/kg por día, aproximadamente 1.85 mg/kg por día, aproximadamente 1.90 mg/kg por día, aproximadamente 1.95 mg/kg por día o aproximadamente 2.00 mg/kg por día.

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) es aproximadamente 2 mg/kg por día, aproximadamente 2.5 mg/kg por día, aproximadamente 3 mg/kg por día, aproximadamente 3.5 mg/kg por día, aproximadamente 4 mg/kg por día, aproximadamente 4.5 mg/kg por día, aproximadamente 5 mg/kg por día, aproximadamente 5.5 mg/kg por día, aproximadamente 6 mg/kg por día, aproximadamente 6.5 mg/kg por día, aproximadamente 7 mg/kg por día, aproximadamente 7.5 mg/kg por día, aproximadamente 8.0 mg/kg por día, aproximadamente 8.5 mg/kg por día, aproximadamente 9.0 mg/kg por día, aproximadamente 9.5 mg/kg por día o aproximadamente 10 mg/kg por día.

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 es 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475,

- 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 o 1,000 mg administrados una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más al día durante uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, treinta días consecutivos, o bien, una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o más a diario, o durante 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, o más, en dosis únicas o divididas.
- 10 En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib.
- En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I) y palbociclib pueden administrarse simultáneamente. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I) se administra primero, y el palbociclib se administra segundo. En una modalidad, el palbociclib se administra primero y un compuesto de la Fórmula (I) se administra segundo. Por ejemplo, en algunas modalidades, la
- 15 administración de un compuesto de la Fórmula (I) y la administración de palbociclib es concomitante. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) y la administración de palbociclib es secuencial.
- En una modalidad, el palbociclib se administra antes de la administración de un compuesto de la Fórmula (I), de manera que los dos compuestos, y sus respectivos excipientes, no se mezclan en el
- 20 estómago del sujeto. En una modalidad, el tiempo máximo entre la administración del palbociclib y la administración de un compuesto de la Fórmula (I) es de manera que se logra el beneficio de la combinación. En una modalidad, el palbociclib se administra al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, o al menos 30 minutos antes de que se administre un compuesto de la Fórmula (I). En una modalidad, el palbociclib se administra entre 5 y 35, entre 10 y 40, entre 15
- 25 y 25, entre 20 y 50, entre 25 y 55, o entre 30 y 60 minutos antes de que se administre un compuesto de la Fórmula (I). En una modalidad, el palbociclib se administra entre 30 y 60, entre 30 y 70, entre 30 y 80, entre 30 y 90, entre 30 y 120, entre 30 y 180, entre 30 y 240, entre 30 y 300, entre 30 y 360 minutos, entre 30 y 480, entre 30 y 600, o entre 30 y 720 minutos antes de que se administre un compuesto de la Fórmula (I).
- 30 En una modalidad, el palbociclib se administra después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I), de manera que los dos compuestos, y sus respectivos excipientes (si están presentes), no se mezclan en el estómago del sujeto. En una modalidad, el tiempo máximo entre la

administración del palbociclib y la administración de un compuesto de la Fórmula (I) es de manera que se logra el beneficio de la combinación. En una modalidad, el palbociclib se administra al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, o al menos 30 minutos después de que se administra un compuesto de la Fórmula (I). En una modalidad, el palbociclib se administra entre 5 y 35, entre 10 y 40, entre 15 y 25, entre 20 y 50, entre 25 y 55, o entre 30 y 60 minutos después de que se administra un compuesto de la Fórmula (I). En una modalidad, el palbociclib se administra entre 30 y 60, entre 30 y 70, entre 30 y 80, entre 30 y 90, entre 30 y 120, entre 30 y 180, entre 30 y 240, entre 30 y 300, entre 30 y 360 minutos, entre 30 y 480, entre 30 y 600, o entre 30 y 720 minutos después de que se administra un compuesto de la Fórmula (I).

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 es 60 mg, 75 mg, 100 mg o 125 mg administrados una vez al día, en dosis únicas o divididas. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 se administra una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días periodo sin tratamiento. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib.

Los 21 días consecutivos de tratamiento con un inhibidor de CDK4/6 seguidos por 7 días de periodo sin tratamiento se denominan en la presente descripción ciclo o ciclo de tratamiento. En una modalidad, un ciclo de tratamiento de un inhibidor de CDK4/6 puede repetirse una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, o más veces. En una modalidad, un ciclo de tratamiento de un inhibidor de CDK4/6 puede repetirse tantas veces como sea necesario para lograr el efecto deseado. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib.

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 es aproximadamente 0.1 mg/kg por día, aproximadamente 0.2 mg/kg por día, aproximadamente 0.3 mg/kg por día, aproximadamente 0.4 mg/kg por día, aproximadamente 0.5 mg/kg por día, 0.6 mg/kg por día, aproximadamente 0.7 mg/kg por día, aproximadamente 0.8 mg/kg por día, aproximadamente 0.9 mg/kg por día, aproximadamente 1 mg/kg por día, aproximadamente 1.1 mg/kg por día, aproximadamente 1.2 mg/kg por día, aproximadamente 1.3 mg/kg por día, aproximadamente 1.4 mg/kg por día, aproximadamente 1.5 mg/kg por día, 1.6 mg/kg por día, aproximadamente 1.7 mg/kg por día, aproximadamente 1.8 mg/kg por día, aproximadamente 1.9 mg/kg por día, aproximadamente

2 mg/kg por día, aproximadamente 2.5 mg/kg por día, aproximadamente 3 mg/kg por día, aproximadamente 3.5 mg/kg por día, aproximadamente 4 mg/kg por día, aproximadamente 4.5 mg/kg por día, aproximadamente 5 mg/kg por día, aproximadamente 5.5 mg/kg por día, aproximadamente 6 mg/kg por día, aproximadamente 6.5 mg/kg por día, aproximadamente 7 mg/kg por día, aproximadamente 7.5 mg/kg por día, aproximadamente 8.0 mg/kg por día, aproximadamente 8.5 mg/kg por día, aproximadamente 9.0 mg/kg por día, aproximadamente 9.5 mg/kg por día o aproximadamente 10 mg/kg por día. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib.

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 es aproximadamente 0.5 mg/kg por día a aproximadamente 3.0 mg/kg por día.

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto una vez al día.

En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto todos a la vez. En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto en dos porciones (una dosis dividida). En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto en tres porciones. En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto en cuatro porciones. En una modalidad, esta dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto en cinco o más porciones. En una modalidad, estas porciones se administran al sujeto a intervalos regulares durante el día, por ejemplo, cada 12 horas, cada 8 horas, cada 6 horas, cada 5 horas, cada 4 horas, etc.

En una modalidad, para los métodos descritos en la presente descripción que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6, la cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de CDK4/6 se administra al sujeto una vez al día. En una modalidad, esta dosis al día de un inhibidor de CDK4/6 se administra al sujeto todos a la vez. En una modalidad, esta dosis al día de un inhibidor de CDK4/6 se administra al sujeto en dos porciones (una dosis dividida). En una modalidad, esta dosis al día de un inhibidor de CDK4/6 se administra al sujeto en tres porciones. En una modalidad, esta dosis al día de un inhibidor de CDK4/6 se administra al sujeto en cuatro porciones. En una modalidad, esta dosis al día de un

inhibidor de CDK4/6 se administra al sujeto en cinco o más porciones. En una modalidad, estas porciones se administran al sujeto a intervalos regulares durante el día, por ejemplo, cada 12 horas, cada 8 horas, cada 6 horas, cada 5 horas, cada 4 horas, etc.

La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y un inhibidor de CDK4/6 puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular o en modelos animales, generalmente ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también puede usarse para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración apropiados. Tal información puede usarse entonces para determinar las dosis y vías útiles para la administración en seres humanos. La eficacia y toxicidad terapéutica/profiláctica pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 % de la población) y LD₅₀ (la dosis en el 50 de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación, LD₅₀/ED₅₀. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que muestran índices terapéuticos grandes. La dosificación puede variar dentro de ese intervalo en dependencia de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y de la vía de administración.

La dosificación y administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes de un compuesto de la Fórmula (I) y/o un inhibidor de CDK4/6 o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, la hora y la frecuencia de la administración, la(s) combinación(ciones) del fármaco, las sensibilidades a las reacciones y la tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 3 a 4 días, cada semana, o una vez cada dos semanas en dependencia de la semivida y la velocidad de depuración de la formulación particular.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la Fórmula (I) y los inhibidores de CDK4/6 pueden administrarse de acuerdo con la invención por cualquier vía apropiada, incluida la oral, parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa (bolo o infusión), de liberación prolongada, intraperitoneal), intratecal, intranasal, intravaginal, sublingual, bucal, intraocular o rectal.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) y los inhibidores de CDK4/6 pueden formularse en formas de dosificación separadas. Estas formas de dosificación separadas pueden ser adecuadas para la administración por cualquier vía apropiada, incluida, por ejemplo, la oral,

parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa, de liberación prolongada), intratecal, intranasal, intravaginal, sublingual, bucal, intraocular o rectal.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) y los inhibidores de CDK4/6 pueden combinarse y formularse en una forma de dosificación única. Esta forma de dosificación única
5 puede ser adecuada para la administración por cualquier vía apropiada, incluida, por ejemplo, la oral, parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa, de liberación prolongada), intratecal, intranasal, intravaginal, sublingual, bucal, intraocular o rectal.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) y los inhibidores de CDK4/6 pueden formularse en formas de dosificación separadas, cada una de las cuales es adecuada para la
10 administración oral. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es SHR6390, trilaciclib, lerociclib, AT7519M, dinaciclib, ribociclib, abemaciclib, palbociclib, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib, diclorhidrato de palbociclib, o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de palbociclib.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) y los inhibidores de CDK4/6 pueden
15 formularse en una forma de dosificación única que es adecuada para la administración oral. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es SHR6390, trilaciclib, lerociclib, AT7519M, dinaciclib, ribociclib, abemaciclib, palbociclib, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una modalidad, el inhibidor de CDK4/6 es palbociclib, diclorhidrato de palbociclib, o cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable de palbociclib.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) y los inhibidores de CDK4/6 se formulan cada
20 uno para la administración oral, ya sea por separado o juntos. Por ejemplo, en una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) y el inhibidor de CDK4/6 se formulan ambos, ya sea por separado o juntos, como tabletas que comprenden cero, uno, dos, o más de cada uno de los siguientes: emulsionante, surfactante, aglutinante, desintegrante, deslizante, y lubricante, o alternativamente,
25 el compuesto de la Fórmula (I) y el inhibidor de CDK4/6 pueden formularse por separado o juntos en cápsulas o como líquidos orales o una combinación de los mismos.

En una modalidad, el emulsionante es hipromelosa.

En una modalidad, el surfactante es succinato de polietilenglicol de vitamina E.

En una modalidad, el aglutinante (también denominado en la presente descripción como un
30 relleno) se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, sacarosa, glucosa y sorbitol.

En una modalidad, el desintegrante es croscarmelosa de sodio.

En una modalidad, el deslizante se refiere a una sustancia usada para promover el flujo del polvo al reducir la cohesión entre partículas. En una modalidad, en las formas de dosificación de la descripción, el deslizante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio, sílice coloidal anhidro, almidón y talco.

- 5 En una modalidad, el lubricante se refiere a una sustancia que evita que los ingredientes se peguen y/o se agrupen entre sí en las máquinas usadas en la preparación de las formas de dosificación de la descripción. En una modalidad, en las formas de dosificación de la descripción, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico y estearina vegetal.
- 10 En algunas modalidades, esta descripción proporciona una composición líquida que comprende un compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la composición líquida comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un surfactante. En algunas modalidades, la composición líquida comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un solvente. En algunas modalidades la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un
- 15 surfactante y un solvente.
- En algunas modalidades, esta descripción proporciona una composición líquida que comprende un compuesto de la Fórmula (I-c). En algunas modalidades, la composición líquida comprende un compuesto de la Fórmula (I-c) y un surfactante. En algunas modalidades, la composición líquida comprende un compuesto de la Fórmula (I-c) y un solvente. En algunas modalidades, la
- 20 composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c), un surfactante y un solvente. En algunas modalidades, la relación del surfactante con respecto al solvente en la composición está entre 0.001 y 0.035 g de surfactante con respecto a 1 ml de solvente. En algunas modalidades, la relación del surfactante con respecto al solvente en la composición está entre 0.005 y 0.035 g de surfactante con respecto a 1 ml de solvente. En algunas
- 25 modalidades, la relación de surfactante con respecto a solvente en la composición está entre 0.01 y 0.03 g de surfactante con respecto a 1 ml de solvente. En algunas modalidades, la relación de surfactante con respecto a solvente en la composición está entre 0.015 y 0.025 g de surfactante con respecto a 1 ml de solvente. En algunas modalidades, la relación de surfactante con respecto a solvente en la composición está entre 0.016 y 0.024 g de surfactante con respecto a 1 ml de
- 30 solvente. En algunas modalidades, la relación de surfactante con respecto a solvente en la composición está entre 0.017 y 0.023 g de surfactante con respecto a 1 ml de solvente. En algunas modalidades, la relación de surfactante con respecto a solvente en la composición está entre 0.018

y 0.022 g de surfactante con respecto a 1 ml de solvente. En algunas modalidades, la relación de surfactante con respecto a solvente en la composición está entre 0.019 y 0.021 g de surfactante con respecto a 1 ml de solvente. En algunas modalidades, la relación de surfactante con respecto a solvente en la composición es aproximadamente 0.02 g de surfactante a aproximadamente 1 ml de solvente. En algunas modalidades, la relación de surfactante con respecto a solvente en la composición es 0.02 g de surfactante con respecto a 1 ml de solvente. En algunas modalidades, el surfactante es un derivado de sorbitán. En algunas modalidades, el surfactante es Tween 80. En algunas modalidades, el solvente es un polietilenglicol de bajo peso molecular (PEG). En algunas modalidades, el solvente es polietilenglicol (PEG)-400.

En algunas modalidades, esta descripción proporciona una composición líquida que comprende un compuesto de la Fórmula (I-c). En algunas modalidades, la composición líquida comprende un compuesto de la Fórmula (I-c) y Tween 80. En algunas modalidades, la composición líquida comprende un compuesto de la Fórmula (I-c) y polietilenglicol (PEG)-400. En algunas modalidades, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I-c), Tween 80 y PEG-400. En algunas modalidades, la relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 en la composición está entre 0.001 y 0.035 g de Tween 80 con respecto a 1 ml de PEG-400. En algunas modalidades, la relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 en la composición está entre 0.005 y 0.035 g de Tween 80 con respecto a 1 ml de PEG-400. En algunas modalidades, la relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 en la composición está entre 0.01 y 0.03 g de Tween 80 con respecto a 1 ml de PEG-400. En algunas modalidades, la relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 en la composición está entre 0.015 y 0.025 g de Tween 80 con respecto a 1 ml de PEG-400. En algunas modalidades, la relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 en la composición está entre 0.016 y 0.024 g de Tween 80 con respecto a 1 ml de PEG-400. En algunas modalidades, la relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 en la composición está entre 0.017 y 0.023 g de Tween 80 con respecto a 1 ml de PEG-400. En algunas modalidades, la relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 en la composición está entre 0.018 y 0.022 g de Tween 80 con respecto a 1 ml de PEG-400. En algunas modalidades, la relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 en la composición está entre 0.019 y 0.021 g de Tween 80 con respecto a 1 ml de PEG-400. En algunas modalidades, la relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 en la composición es de aproximadamente 0.02 g de Tween 80 con respecto a aproximadamente 1 ml de PEG-400. En algunas modalidades, la relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 en la composición es 0.02 g de Tween 80 a 1 ml de PEG-400.

En algunas modalidades, esta descripción proporciona un método para fabricar una composición líquida que comprende un surfactante, un solvente, y un compuesto de la Fórmula (I-c) que comprende la etapa de añadir el solvente a un volumen separado en partes iguales del surfactante. En algunas modalidades, el método comprende además la etapa de añadir un compuesto de la

5 Fórmula (I-c) a una mezcla del solvente y el surfactante. En algunas modalidades, esta descripción proporciona un método para fabricar una composición líquida que comprende las etapas de (i) añadir el solvente a un volumen separado en partes iguales del surfactante y (ii) añadir un compuesto de la Fórmula (I-c) a una mezcla del solvente y el surfactante. En algunas modalidades, el surfactante es un derivado de sorbitán. En algunas modalidades, el surfactante es Tween 80. En

10 algunas modalidades, el solvente es un polietilenglicol de bajo peso molecular (PEG). En algunas modalidades, el solvente es polietilenglicol (PEG)-400.

En algunas modalidades, esta descripción proporciona una composición líquida que comprende un surfactante, un solvente, y un compuesto de la Fórmula (I-c) preparada mediante un método que comprende la etapa de añadir el solvente a un volumen separado en partes iguales del surfactante.

15 En algunas modalidades, el método comprende además la etapa de añadir un compuesto de la Fórmula (I-c) a una mezcla del solvente y el surfactante. En algunas modalidades, esta descripción proporciona una composición líquida que comprende un surfactante, un solvente, y un compuesto de la Fórmula (I-c) preparado mediante un método que comprende las etapas de (i) añadir el solvente a un volumen separado en partes iguales del surfactante y (ii) añadir un compuesto de la

20 Fórmula (I-c) a una mezcla del solvente y el surfactante. En algunas modalidades, el surfactante es un derivado de sorbitán. En algunas modalidades, el surfactante es Tween 80. En algunas modalidades, el solvente es un polietilenglicol de bajo peso molecular (PEG). En algunas modalidades, el solvente es polietilenglicol (PEG)-400.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I) e inhibidores de

25 CDK4/6 (ya sea separados o juntos) pueden fabricarse de una manera que se conoce generalmente, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de dragas, molienda en húmedo, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional mediante el uso de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que comprenden

30 excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de un compuesto de la Fórmula (I) en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I) e inhibidores de CDK4/6 (ya sea separados o juntos) adecuados para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (donde son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersión. Para la administración intravenosa,

5 los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser líquida en la medida en que exista una capacidad de ser administrada fácilmente con jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como

10 bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de estos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de

15 la acción de los microorganismos puede lograrse mediante varios agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede llevarse a cabo al incluir en la composición un agente que retrasa

20 la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación de un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 en la cantidad requerida en un solvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del

25 agente activo o compuesto en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado al vacío y secado por congelación que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución filtrada previamente de este.

30 Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador farmacéuticamente aceptable comestible. Pueden incluirse en cápsulas de gelatina o comprimirse en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, un compuesto de la Fórmula (I)

y/o inhibidores de CDK4/6 pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, trociscos o cápsulas. Las composiciones orales también pueden prepararse mediante el uso de un portador de fluidos para su uso como un enjuague bucal, en donde el agente o compuesto en el portador de fluidos se aplica por vía oral y se enjuaga y se expectora o se traga. Los agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

Para la administración por inhalación, un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 se administran en forma de aerosol desde un recipiente o dispensador a presión, que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

La administración sistémica de un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, se usan penetrantes apropiados para la barrera a permear en la formulación. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares, y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede lograrse mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los agentes o compuestos activos se formulan en ungüentos, bálsamos, geles, o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

En un aspecto, un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 se preparan con portadores farmacéuticamente aceptables que protegerán el agente o compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales

contra antígenos virales) también pueden usarse como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de los EE. UU. núm. 4,522,811.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales de un compuesto la
5 Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Forma de unidad de dosificación como se usa en la presente descripción se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo o compuesto calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador
10 farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosificación de la solicitud se dictan por y dependen directamente de las características únicas de un compuesto de la Fórmula (I) y el efecto terapéutico particular a lograr.

Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador junto con las instrucciones para la
15 administración.

Los modos ilustrativos de administración para un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 incluyen la administración sistémica o local tal como modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, se
20 administra por vía oral. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I) se administra como una tableta, cápsula, oblongo, solución, suspensión, jarabe, gránulo, perla, polvo o gránulo.

Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden una sal del compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 y un portador farmacéuticamente aceptable, tal como a) un diluyente, *por ejemplo*, agua purificada, aceites triglicéridos, tal como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de estos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, tales como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de estos, ácidos grasos omega-3 o derivados de estos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b)
25 un lubricante, *por ejemplo*, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para tabletas también; c) un aglutinante, *por ejemplo*, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa
30

de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un desintegrante, *por ejemplo*, almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma xantana, ácido algíico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; e) 5 absorbente, colorante, saborizante y edulcorante; f) un emulsionante o agente dispersante, tales como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutoil, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, TGPS de vitamina E u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejora la absorción de la sal tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400 y/o PEG200.

10 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6, o cualquier sal o hidrato de estos, los portadores farmacéuticamente aceptables e inertes pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, píldoras, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas (incluidas las cápsulas de liberación gradual), bolsitas y supositorios. Los polvos y tabletas pueden estar compuestos de 15 aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados se conocen en la técnica, *por ejemplo*, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Las tabletas, polvos, bolsitas y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para varias composiciones pueden 20 encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Las preparaciones en forma líquida de un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 incluyen soluciones, suspensiones, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o 25 adición de edulcorantes y opacantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

Las composiciones líquidas, particularmente inyectables de un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 pueden prepararse, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc. Por 30 ejemplo, la sal descrita se disuelve o se mezcla con un solvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar de esta manera una solución o suspensión isotónica inyectable. Las proteínas tales como albúmina,

partículas de quilomicrones, o proteínas séricas pueden usarse para solubilizar los compuestos descritos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida de un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 que se pretenden convertir, poco antes del uso, en preparaciones de forma líquida para la administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

La administración inyectable parental de un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 se usa generalmente para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones o formas sólidas adecuadas para disolverse en líquido antes de la inyección.

Las preparaciones en aerosol de un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 adecuados para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, *por ejemplo*, nitrógeno.

Las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 %, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % del compuesto de la Fórmula (I) y/o inhibidores de CDK4/6 en peso.

Todas las cantidades de cualquier componente de una forma de dosificación oral descritas en la presente descripción, por ejemplo, una tableta, que se indican en función del % p/p se refieren al peso total de la forma de dosificación oral, a menos que se indique de otra forma.

EJEMPLOS

La descripción se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de esta descripción en el alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en la presente descripción. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas modalidades y que no se pretende de esta manera limitar el alcance de la descripción. Debe entenderse además que el recurso puede tener a varias otras modalidades,

modificaciones, y equivalentes de este que pueden sugerirse a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente descripción y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLO 1 – Compuesto (I-c) – Degradador de ER para sujetos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

- 5 El cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más común en las mujeres. Se espera que aproximadamente 268,000 mujeres sean diagnosticadas con cáncer de mama invasivo en los EE. UU. en 2019. (American Cancer Society.) El cáncer de mama metastásico representa ~6 % de los casos de diagnóstico reciente. (Malmgren, J.A., Breast Cancer Res Treat (2018) 167:579–590.) El 80 % de los cánceres de mama recientemente diagnosticados son positivos para receptores de estrógeno (RE). (National Cancer Institute, Hormone Therapy for Breast Cancer.)

10 Fulvestrant ha validado la relevancia de la degradación de ER en el cáncer de mama.

Después de 6 meses de tratamiento con fulvestrant, hasta el 50 % de los niveles iniciales de ER permanecen (Gutteridge y otros, Breast Cancer Res Treat 2004;88 número 1:S177).

- 15 El compuesto (I-c) es un degradador potente ($DC_{50} = 1.8 \text{ nM}$) del receptor de estrógenos, que está en desarrollo para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER+.

EJEMPLO 2 – Intervalo de exposición preclínica eficaz para el Compuesto (I-c)

- En estudios preclínicos en animales, la administración del compuesto (I-c) se realizó a dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg (oral, una vez al día). Los resultados farmacocinéticos se muestran más abajo en la Tabla 1. A dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg del Compuesto (I-c), se observó inhibición del crecimiento tumoral (TGI) del 85 %, 98 % y 124 %, respectivamente, en comparación con un grupo de control en un modelo de xenoinjerto de MCF7.

La Figura 1 muestra los resultados de los experimentos de inhibición del crecimiento tumoral en las dosis evaluadas (volumen tumoral medio (mm^3) frente al tiempo).

- 25 La Figura 2 muestra la reducción de ER en los tumores de xenoinjerto de MCF7 en respuesta a la dosificación del Compuesto (I-c) de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg (oral, una vez al día).

TABLA 1.

Dosis (oral, una vez al día)	AUC ₀₋₂₄ media (ng*hr/ml)	C _{máx} media (ng/ml)
3 mg/kg	658	84
10 mg/kg	2538	312
30 mg/kg ^a	5717	962

^adosis única

Los valores representan las concentraciones totales del fármaco

EJEMPLO 3 – Estudios de toxicología

- 5 Los animales recibieron el Compuesto (I-c) administrado por vía oral una vez al día durante 28 días, seguido de un período de recuperación de 28 días para animales de dosis alta. En perros, una vez al día, se administraron dosis orales de 15 mg/kg, 45 mg/kg o 90 mg/kg del Compuesto (I-c). En ratas, una vez al día, se administraron dosis orales de 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg o 100 mg/kg del Compuesto (I-c). Estos estudios no han demostrado signos clínicos de toxicidad después de dosis orales una vez al día del Compuesto (I-c) en dosis de hasta 100 mg/kg/día en ratas y 90 mg/kg/día en perros. Adicionalmente, no se observaron efectos sobre la salud o el bienestar general de los animales.

EJEMPLO 4 – Diseño del estudio de ensayo clínico en fase I con el Compuesto (I-c)

- 15 Se realizó un ensayo clínico en fase I con el Compuesto (I-c). Se implementó un diseño tradicional de aumento escalonado de la dosis de 3 + 3. La dosis inicial del Compuesto (I-c) fue de 30 mg administrados por vía oral, una vez al día con alimentos. Los aumentos de la dosis fueron dependientes de las toxicidades.

- 20 Los criterios principales de ingreso para este ensayo fueron los siguientes: cáncer de mama avanzado ER+/HER2-; al menos dos terapias endocrinas previas en cualquier entorno, y un inhibidor de CDK4/6; y hasta tres regímenes previos de quimioterapia citotóxica.

- 25 Los objetivos principales para este ensayo fueron obtener la dosis máxima tolerada del Compuesto (I-c) y la dosis recomendada para el ensayo en Fase II. Los objetivos adicionales incluyeron evaluar la seguridad general del Compuesto (I-c), farmacocinética, actividad antitumoral (por ejemplo, RECIST, CBR) y biomarcadores, que incluyen, por ejemplo, el estado mutacional del gen de ER (ESR1) en ADNte y/o el tejido tumoral; y los niveles de ER, receptor de progesterona y Ki-67 en biopsias tumorales previas y posteriores al tratamiento en pacientes con tejido tumoral accesible.

EJEMPLO 5 – Datos farmacocinéticos en Fase I – Administración oral del Compuesto (I-c)

En un ensayo clínico en Fase I, el Compuesto (I-c) se administró por vía oral a una dosis de 30 mg/día. Se observó que el tratamiento con 30 mg/día del Compuesto (I-c) entra en el intervalo preclínico eficaz asociado con la inhibición del crecimiento tumoral.

- 5 Los resultados farmacocinéticos iniciales se muestran más abajo en la Tabla 2, así como también en la Figura 3 y la Figura 4. La Figura 3 proporciona una representación de la concentración del Compuesto (I-c) durante el transcurso de 24 horas después de la dosis tanto el día 1 como el día 15. La Figura 4 proporciona una representación de las concentraciones mínimas medias del Compuesto (I-c) durante el transcurso del ensayo clínico.

10

TABLA 2.

Dosis	AUC _{TAU} medio al día 1 (ng*hr/ml)	C _{máx} media al día 1 (ng/ml)	AUC _{TAU} medio al día 15 (ng*hr/ml) ^a	C _{máx} media al día 15 (ng/ml)
30 mg	1690	109	4100	224

^aLos AUC_{TAU} medios del día 15 calculados mediante el uso de valores imputados a las 24 horas

EJEMPLO 6 – Estudios de aumento escalonado de la dosis en Fase I con el Compuesto (I-c)

El Compuesto (I-c) se administró por vía oral a sujetos a 30 mg/día o 60 mg/día. (n = 3 para ambos grupos de dosis.) En la cohorte de 30 mg/día, no se observó toxicidad limitante de la dosis.

- 15 Además, no se observaron eventos adversos relacionados con el tratamiento en el grupo de cohorte de 30 mg/día.

EJEMPLO 7 – Evaluación de la actividad antitumoral y de degradación del receptor de estrógenos alfa del Compuesto (I-c) en el modelo de xenoinjerto ortotópico positivo para ER MCF7

Parte 1: Degradación de ER α *in vivo*

- 20 La actividad de degradación aguda del receptor de estrógenos alfa (ER α) del Compuesto (I-c) se evaluó en el modelo de xenoinjerto ortotópico MCF7 después de 3 administraciones orales al día del Compuesto (I-c). Para evaluar la degradación inducida por el Compuesto (I-c) de ER α *in vivo*, el Compuesto (I-c) se administró a 10 mg/kg a través de sonda nasogástrica a ratones NOD/SCID que portan el tumor MCF7, y los cambios en los niveles de ER α se evaluaron después de 3 dosis
- 25 orales al día. Como se muestra en la Figura 5, el Compuesto (I-c) redujo los niveles de ER α tumoral en hasta un máximo de 95 % en comparación con los niveles de ER α en tumores en ratones tratados con vehículo.

A los ratones NOD/SCID que portan el tumor MCF7 se les administró vehículo o Compuesto (I-c) (10 mg/kg, p.o.) una vez al día durante tres días consecutivos. Aproximadamente 18 horas después de la administración final, los ratones fueron sacrificados, y los xenoinjertos de MCF7 se cosecharon y lisaron para determinar los niveles de ER mediante inmunotransferencia. El

5 Compuesto (I-c) redujo los niveles de ER en hasta un 95 % en comparación con el vehículo (como lo representan las 3 muestras de cada grupo en la Figura 5). La β -actina sirvió como el control de carga para las inmunotransferencias. La dieta se complementó con mantequilla de maní para ayudar a mantener el peso corporal.

Detalles de los estudios en animales:

- 10 Especie: Ratones hembra NOD/SCID (Charles River, de 6-7 semanas de edad al llegar).
- Manipulación de animales: Implantación axial de almohadillas adiposas de tejido mamario de 5×10^6 células MCF7/200 μ l por ratón (17 β -estradiol 0.36 mg, gránulo de 90 días implantado el día anterior).
- Dosificación: Oral (sonda nasogástrica), una vez al día (QD) durante 3 días (QDx3). Vehículo:
- 15 Tween80 al 2 %/PEG400 ('PEG/Tween').

Tabla 3. Brazos de estudio.

Grupo	Compuesto	mg/kg	Vía/ Días de dosis	Vehículo	Volumen de dosis	# de Animales
1	Vehículo	0	Oral / QDx3	PEG/Tween	5 ml/kg	6
2	Compuesto (I-c)	10	Oral / QDx3	PEG/Tween	5 ml/kg	6

- Muestreo: El sacrificio terminal fue ~18 horas después de la última dosis; los tumores se cosecharon, se dividieron y se congelaron rápidamente. Los niveles de ER α se determinaron mediante inmunotransferencia.
- 20

Procedimiento detallado para el ensayo de degradación de ER α :

- Lisis celular: los tumores congelados rápidamente se retiraron del almacenamiento a -80 °C y se colocaron en hielo seco. El tampón de lisis RIPA y los inhibidores de proteasa Halt se usaron a 400
- 25 μ l por muestra tumoral. Se colocó una bola de acero (5 mm) en cada muestra para la alteración tisular. Las muestras se lisaron con TissueLyzer a 24 Hz durante 4 minutos. La homogeneización se detuvo a mitad del proceso y el bloque se volteó durante todo el proceso. Las perlas de acero se retiraron de los tubos y los lisados se centrifugaron a 21,000 x g durante 15 minutos a 4 °C.

Después, los lisados se midieron para determinar la concentración de proteína total mediante BCA (según el protocolo del fabricante).

5 Detección de proteínas mediante inmunotransferencia: los lisados se mezclaron con tampón de muestra y agente reductor (según el protocolo del fabricante). Las muestras se desnaturalizaron a 95 °C durante 5 minutos en un termociclador. Las muestras se enfriaron y se centrifugaron (5,000 x g; 1 minuto) antes de cargarlas en gel. Los geles se cargaron con 10 µg de proteína total por carril. Las muestras se cargaron en geles Criterion de Tris/glicina al 4-15 % y se pasaron durante 25 minutos a 250 voltios constantes en tampón de Tris/glicina/SDS 1X. La proteína se transfirió de geles a nitrocelulosa con Bio-Rad Turbo en el ajuste predeterminado. Todas las pruebas de
10 inmunotransferencia se enjuagaron con agua destilada y se bloquearon durante 1 hora a TA en BSA al 5 % en TBS-T (TBS con Tween al 0.1 %) en un balancín. Las pruebas de inmunotransferencia se cortaron para que la beta-actina y el ERα puedan detectarse a partir del mismo carril/muestra.

Las inmunotransferencias se incubaron con anticuerpo primario en BSA al 5 % en TBST (0.1 %) durante toda la noche a 4 °C en un balancín:

ERα de Bethyl Labs (1:2,000);

Beta-actina de CST (1:3,000).

La inmunotransferencia se lavó con TBST (0.1 %) tres veces durante 5 minutos en un balancín a TA. Se añadió un anticuerpo secundario, y las inmunotransferencias se incubaron a TA en un
20 balancín durante 1 hora (anti-HRP de conejo 1:18,000 en TBS-T). Las inmunotransferencias se lavaron 3 veces en TBST (0.1 %) durante 5 minutos a TA en un balancín. La señal se desarrolló con el sustrato de sensibilidad máxima Pierce WestFemto durante 5 minutos y las inmunotransferencias se obtuvieron en BioRad ChemiDoc.

Parte 2: Efectos anti-tumorales en el modelo de xenoinjerto de MCF7.

25 La actividad antitumoral y la actividad de degradación prolongada de ERα del Compuesto (I-c) se evaluaron en un modelo de xenoinjerto ortotópico de MCF7.

En este modelo de xenoinjerto de MCF7 el Compuesto (I-c) mostró una eficacia dependiente de la dosis (Figura 6) con dosis de 3 y 10 mg/kg/día que muestran una inhibición del crecimiento tumoral (TGI) del 85 % y 98 %, respectivamente, con relación al vehículo, y 30 mg/kg/día que
30 conduce a la reducción del tumor (TGI del 124 %) (Tabla 4).

En los experimentos, la inhibición dependiente de la dosis del crecimiento tumoral mediante el Compuesto (I-c) en un modelo de xenoinjerto en ratón de MCF7 ortotópico. Los ratones

NOD/SCID hembra se implantaron con células MCF7 en la almohadilla adiposas mamarias, y la administración del Compuesto (I-c) (QDx28; p.o.) se inició una vez que los tumores alcanzaron 200 mm³. Los volúmenes tumorales se evaluaron dos veces por semana durante veintiocho días. El Compuesto (I-c) a 3, 10 o 30 mg/kg inhibió el crecimiento de xenoinjertos de MCF7 estimulados con estradiol (TGI del 85 %, 98 % y 124 %, respectivamente).

Tabla 4 Inhibición del crecimiento tumoral (TGI)

	Vehículo (n=10)	Compuesto (I-c), 3 mg/kg (n=10)	Compuesto (I-c), 10 mg/kg (n=9)	Compuesto (I-c), 30 mg/kg (n=10)
Día 0 Volumen tumoral *(mm ³)	218 ± 69	217 ± 67	218 ± 65	217 ± 66
Día 28 Volumen tumoral* (mm ³)	656 ± 536	286 ± 206	226 ± 118	115 ± 79
TGI (% de vehículo)	n/a	85	98	124

*Los volúmenes tumorales son la media ± DE.

Muestreo: Los tumores se midieron dos veces por semana. El sacrificio terminal fue ~18 h después de la última dosis; los tumores se cosecharon, se dividieron y se congelaron rápidamente. Los niveles de ERα se determinaron mediante inmunotransferencia.

Cálculo del volumen tumoral: Volumen tumoral = (ancho x ancho x largo)/2, donde todas las mediciones están en mm y el volumen tumoral está en mm³.

Cálculo de la inhibición del crecimiento tumoral (TGI): TGI (%)

$$TGI (\%) = \left[1 - \frac{(Volumen\ tumoral,\ compuesto,\ Día\ X) - (Volumen\ tumoral,\ compuesto,\ Día\ 0)}{(Volumen\ tumoral,\ vehículo,\ Día\ X) - (Volumen\ tumoral,\ vehículo,\ Día\ 0)} \right] \times 100$$

donde el volumen tumoral está en mm³.

Al finalizar el estudio, los tumores se extrajeron de los ratones, y los niveles de ERα se determinaron mediante inmunotransferencia de los homogenados tumorales. Como se observa en la Figura 7, todas las dosis del Compuesto (I-c) redujeron significativamente los niveles de ERα (en >94 %) cuando se compararon con ratones a los que se les administró vehículo solamente. Tomados en conjunto, estos datos demuestran que el Compuesto (I-c) muestra una potente

actividad antitumoral contra un modelo de cáncer de mama positivo para ER in vivo bien establecido, concurrente con una degradación sólida de ER α en los tumores.

Tabla 5. Brazos de estudio:

Grupo	Compuesto	mg/kg	Vía/ Días de dosis	Vehículo	Volumen de dosis	# de animales
1	Vehículo	0	Oral / QDx28	PEG/Tween	5 ml/kg	10
2	Compuesto (I-c)	3	Oral / QDx28	PEG/Tween	5 ml/kg	10
3	Compuesto (I-c)	10	Oral / QDx28	PEG/Tween	5 ml/kg	10
4	Compuesto (I-c)	30	Oral / QDx28	PEG/Tween	5 ml/kg	10

5 Parte 2: Efectos antitumorales en combinación con un inhibidor de CDK4/6

Para evaluar la actividad antitumoral del Compuesto (I-c) en el modelo de xenoinjerto ortotópico de MCF7 en combinación con un inhibidor de CDK4/6, los efectos de combinar el Compuesto (I-c) con un inhibidor de CDK4/6 se evaluaron en ratones que portan el tumor MCF7.

Los ratones NOD/SCID hembra (Charles River, de 6-7 semanas de edad al llegar) recibieron la implantación de 5×10^6 células MCF7/200 μ l por ratón en una almohadilla adiposa mamaria axial (0.36 mg de 17 β -estradiol, gránulo de 90 días implantado el día anterior). La administración del compuesto se inició una vez que los tumores alcanzaron 200 mm³. La dieta se complementó con mantequilla de maní para ayudar a mantener el peso corporal.

El Compuesto (I-c) (30 mg/kg/día) y el inhibidor de CDK4/6 palbociclib (60 mg/kg/día) se administraron durante veintiocho días. Cuando se comparó con la actividad del Compuesto (I-c) como agente único (TGI del 105 %) en este modelo, la combinación de Compuesto (I-c) y palbociclib proporcionó regresiones tumorales significativas (TGI del 131 %). Por el contrario, el fulvestrant como agente único, que se dosificó por vía subcutánea, produjo solo una inhibición modesta del crecimiento tumoral (TGI del 46 %), mientras que la combinación de fulvestrant y palbociclib produjo una mejor inhibición del crecimiento tumoral (TGI del 108 %), pero no a los niveles alcanzados con el Compuesto (I-c) y palbociclib. (Figura 8 y Tabla 6.)

Tabla 6. Estudios de inhibición del crecimiento tumoral (TGI).

	Vehículo (n=15)	Fulvestrant, 200 mg/kg (n=10)	Compuesto (I- c), 30 mg/kg (n=10)	Fulvestrant, 200 mg/kg + Palbociclib, 60 mg/kg (n=10)	Compuesto (I-c), 30 mg/kg + Palbociclib, 60 mg/kg (n = 10)
Día 0 Volumen tumoral* (mm ³)	197 ± 56	199 ± 50	199 ± 55	204 ± 42	198 ± 49
Volumen tumoral el Día 28* (mm ³)	733 ± 309	489 ± 154	170 ± 62	154 ± 42	33 ± 16
TGI (% de vehículo)		46	105	108	131

*Los volúmenes tumorales son la media ± DE.

Dosificación:

- Compuesto (I-c) y palbociclib: Oral (sonda nasogástrica), una vez al día durante 28 días (QDx28)

- El palbociclib se dosifica de 30-60 minutos antes de la dosificación con el Compuesto (I-c). Sin pretender limitarse a la teoría, esto es para evitar que el palbociclib y el Compuesto (I-c), y sus respectivos excipientes, se mezclen en el compartimiento ácido del estómago.

- Fulvestrant: Subcutáneo (SC), dos veces por semana (BIW) durante 2 semanas (BIWx2), seguido de una vez por semana (QW) durante 2 semanas (QWx2)

Vehículos:

- Para el Compuesto (I-c): Tween 80/PEG-400 al 2 % ('PEG/Tween'). La relación de Tween 80 con respecto a PEG-400 es de 0.02 g de Tween 80 con respecto a 1 ml de PEG-400. PEG-400 se añade a un volumen separado en partes iguales de Tween 80.
- Para fulvestrant: etanol al 10 % p/v, alcohol bencílico al 10 % p/v y benzoato bencílico al 15 % p/v como cosolventes y preparado hasta el 100 % p/v con aceite de ricino ('EBB/aceite de ricino')
- Para palbociclib: lactato de sodio 50 mM, pH 4.0 ('lactato de sodio')

Tabla 7. Brazos de estudio.

Grupo	Compuesto(s)	mg/kg	Vía/ Días de dosis	Vehículo	Volumen de dosis	# Animales
1	Vehículo	0	Oral / QDx28	PEG/Tween	5 ml/kg	15
2	Fulvestrant	200	SC / BIWx2, QWx2	EBB/Aceite de ricino	4 ml/kg	10
3	Compuesto (I-c)	30	Oral / QDx28	PEG/Tween	5 ml/kg	10
4	Fulvestrant + Palbociclib	200 / 60	SC / BIWx2, QWx2; Oral / QDx28	EBB/Aceite de ricino; Lactato de sodio	4 ml/kg; 5 ml/kg	10
5	Compuesto (I-c) + Palbociclib	30 / 60	Oral / QDx28	PEG/Tween Lactato de	5 ml/kg	10

Muestreo: los tumores se midieron dos veces por semana. El sacrificio terminal fue ~18 h después de la última dosis; los tumores se cosecharon, se dividieron y se congelaron rápidamente. Los niveles de ER α se determinaron mediante inmunotransferencia.

EJEMPLO 8 – Evaluación de la actividad antitumoral y de degradación del receptor de estrógenos alfa del Compuesto (I-c) en un modelo de xenoinjerto ortotópico positivo para ER de células MCF7 resistentes a tamoxifeno

La actividad antitumoral del Compuesto (I-c) en un modelo de xenoinjerto ortotópico de cáncer de mama positivo al receptor de estrógenos (ER $^{+}$) resistente a tamoxifeno se evaluó como un agente único y en combinación con un inhibidor de CDK4/6. Adicionalmente, la actividad de degradación de ER α del Compuesto (I-c) se evaluó en un modelo de xenoinjerto ortotópico de cáncer de mama ER $^{+}$ resistente a tamoxifeno

Resumen de datos

En la Figura 9 y la Tabla 8, el crecimiento de los xenoinjertos de MCF7 resistentes a tamoxifeno se inhibió en un 65 % después de la administración oral una vez al día de 30 mg/kg/día del Compuesto (I-c) durante 28 días. Cuando el Compuesto (I-c) se combinó con 60 mg/kg/día de palbociclib, el régimen de combinación provocó una mayor inhibición del crecimiento tumoral (TGI del 113 %) en comparación con el brazo de agente único de palbociclib (TGI del 91 %).

Al finalizar el estudio, los tumores se extrajeron de los ratones, y los niveles de ER α se determinaron mediante inmunotransferencia de los homogenados tumorales. Como se observa en

la Figura 10, en comparación con el vehículo, 30 mg/kg del Compuesto (I-c) redujo los niveles de ER α en un 73 %, y la combinación con 60 mg/kg de palbociclib redujo de manera similar los niveles de ER α en un 72 % (Figura 11). El palbociclib solo (60 mg/kg), sin embargo, no redujo los niveles de ER α (Figura 12). Los niveles de ER α de los diversos brazos del compuesto se compararon con animales tratados con vehículo mediante el análisis de los lisados tumorales en inmunotransferencias separadas (los gráficos en la Figura 10, Figura 11 y Figura 12 ilustran datos de inmunotransferencias individuales) y se muestran los niveles de ER α promedio con desviación estándar.

Tabla 8. Inhibición del crecimiento tumoral (TGI)

	Vehículo (n=9)	Compuesto (I-c), 30 mg/kg (n=9)	Palbociclib, 60 mg/kg (n=9)	Compuesto (I-c), (30 mg/kg) y Palbociclib (60 mg/kg) (n=9)
Día 0 Volumen tumoral* (mm ³)	179 $\pm$ 69	178 $\pm$ 76	180 $\pm$ 80	176 $\pm$ 70
Día 28 Volumen tumoral* (mm ³)	721 $\pm$ 459	361 $\pm$ 181	222 $\pm$ 139	102 $\pm$ 53
TGI (% de vehículo)	n/a	65	91	113

*Los volúmenes tumorales son la media $\pm$ DE.

Detalles de los estudios en animales:

Especie: Ratones hembra Nu/Nu ovariectomizados. Manipulación de animales: Implantación axial de almohadillas adiposas mamarias de fragmento tumoral resistente a tamoxifeno (a partir del subcultivo E45. SC por ratón. El gránulo de tamoxifeno (5 mg, liberación de 60 días) se implantó bajo la misma anestesia que el fragmento del tumor (gránulo – dorsal; tumor - ventral).

Dosificación: Oral (sonda nasogástrica), una vez al día durante 28 días (QDx28)

Vehículos: para el Compuesto (I-c): Tween80/PEG400 al 2 % ('PEG/Tween'); para palbociclib: lactato de sodio 50 mM, pH 4 ('lactato de sodio')

Tabla 9. Brazos de estudio.

Grupos	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Vía, días dosificados	Vehículo	Volumen de dosificación	# animales
1	Vehículo	0	Oral, QDx28	PEG/Tween	5 ml/kg	9
2	Compuesto (I-c)	30	Oral, QDx28	PEG/Tween	5 ml/kg	9
3	Palbociclib	60	Oral, QDx28	Lactato de sodio	5 ml/kg	9
4	Compuesto (I-c) / Palbociclib	30 / 60	Oral, QDx28	PEG/Tween / Lactato de sodio	5 ml/kg	9

Muestreo: Los tumores se midieron dos veces por semana. El sacrificio terminal fue ~18 h después de la última dosis; los tumores se cosecharon, se dividieron y se congelaron rápidamente. Los niveles de ER α se determinaron mediante inmunotransferencia (ver el Apéndice 1 para obtener detalles).

Procedimiento detallado para el ensayo de degradación de ER α :

Lisis celular

Los tumores congelados rápidamente se retiraron del almacenamiento a -80 °C y se colocaron en hielo seco. El tampón de lisis RIPA y los inhibidores de proteasa Halt se usaron a 400 μ l por muestra tumoral. Se colocó una bola de acero (5 mm) en cada muestra para la alteración tisular. Las muestras se lisaron con TissueLyzer a 24 Hz durante 4 minutos. La homogeneización se detuvo a mitad del proceso y el bloque se volteó durante todo el proceso. Las perlas de acero se retiraron de los tubos y los lisados se centrifugaron a 21,000 x g durante 15 minutos a 4 °C. Después, los lisados se midieron para determinar la concentración de proteína total mediante BCA (según el protocolo del fabricante).

Detección de proteínas mediante inmunotransferencia.

Los lisados se mezclaron con tampón de muestra y agente reductor (según el protocolo del fabricante). Las muestras se desnaturalizaron a 95 °C durante 5 minutos en un termociclador. Las muestras se enfriaron y se centrifugaron (5,000 x g; 1 minuto) antes de cargarlas en gel. Los geles se cargaron con 10 μ g de proteína total por carril. Las muestras se cargaron en geles Criterion de Tris/glicina al 4-15 % y se pasaron durante 25 minutos a 250 voltios constantes en tampón de Tris/glicina/SDS 1X.

La proteína se transfirió de geles a nitrocelulosa con Bio-Rad Turbo en el ajuste predeterminado. Todas las pruebas de inmunotransferencia se enjuagaron con agua destilada y se bloquearon durante 1 hora a TA en BSA al 5 % en TBS-T (TBS con Tween al 0.1 %) en un balancín. Las pruebas de inmunotransferencia se cortaron para que la beta-actina y el ER α puedan detectarse a partir del mismo carril/muestra. Las transferencias se incubaron con anticuerpo primario en BSA al 5 % en TBST (0.1 %) durante toda la noche a 4 °C en un balancín.

- ER α de Bethyl Labs (1:2,000)
- Beta-actina de CST (1:3,000)

La inmunotransferencia se lavó con TBST (0.1 %) tres veces durante 5 minutos en un balancín a TA. Se añadió un anticuerpo secundario, y las inmunotransferencias se incubaron a TA en un balancín durante 1 hora (anti-HRP de conejo 1:18,000 en TBS-T). Las inmunotransferencias se lavaron 3 veces en TBST (0.1 %) durante 5 minutos a TA en un balancín. La señal se desarrolló con el sustrato de sensibilidad máxima Pierce WestFemto durante 5 minutos y las inmunotransferencias se obtuvieron en BioRad ChemiDoc.

EJEMPLO 9 – Resumen de datos in vivo para el Compuesto (I-c)

Los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente descripción, incluido el Compuesto (I-c), son moléculas heterobifuncionales que facilitan las interacciones entre ER alfa y un complejo de E3 ligasa intracelular, lo que conduce a la ubiquitinación y la posterior degradación de receptores de estrógeno a través del proteasoma. El compuesto (I-c) biodisponible oralmente demuestra una potencia de degradación de ER α nanomolar de un dígito en líneas celulares que expresan ER α de tipo silvestre y variantes.

El Compuesto (I-c) degrada robustamente ER en líneas celulares de cáncer de mama positivas para ER con una concentración de degradación media máxima (DC₅₀) de ~ 1 nM (Figura 13 y Figura 14). La degradación de ER mediada por el Compuesto (I-c) disminuye la expresión de genes dirigidos a ER regulados clásicamente MCF7 y T47D (Figura 13 a la Figura 16) e inhibe la proliferación celular de líneas celulares dependientes de ER. Adicionalmente, el Compuesto (I-c) degrada las variantes de ESR1 clínicamente relevantes Y537S y D538G (Figura 15), e inhibe el crecimiento de líneas celulares que expresan esas variantes. En un modelo uterotrófico de rata inmadura, el Compuesto (I-c) degrada el ER uterino de rata y demuestra que no hay actividad agonista (Figura 17). La administración oral una vez al día del Compuesto (I-c) como agente único (3, 10 y 30 mg/kg) conduce a una actividad antitumoral significativa de xenoinjertos de MCF7 dependientes de estradiol y reducciones concomitantes de la proteína ER tumoral de >90 % al

finalizar el estudio (Figura 1, Figura 5 y Figura 7). Además, cuando un inhibidor de CDK4/6 se combina con el Compuesto (I-c) en el modelo para MCF7, se observa una inhibición del crecimiento tumoral aún más pronunciada (TGI del 131 %)(Figura 8). El Compuesto (I-c) inhibió el crecimiento en un 65 % en un xenoinjerto de MCF7 resistente a tamoxifeno y cuando el

5 Compuesto (I-c) se combinó con palbociclib dio como resultado una inhibición del crecimiento tumoral aún mayor (TGI del 113 %) cuando se comparó con el brazo de agente único de palbociclib (TGI del 91 %) (Tabla 8 y Figura 9). En el modelo de mutación Y537S de ESR1 clínicamente relevante, un modelo de xenoinjerto derivado de un paciente independiente de hormonas, el Compuesto (I-c) a 10 mg/kg inhibió completamente el crecimiento y también redujo

10 significativamente los niveles de proteína ER mutante (Figura 22). Tomados en conjunto, los datos preclínicos del Compuesto (I-c) respaldan su desarrollo continuo como un degradador de la proteína ER biodisponible por vía oral.

Tabla 10. Resumen de estudios in vivo con el Compuesto (I-c).

	MCF7/estradiol		MCF7 resistente a tamoxifeno		ESR1 (Y537S) PDX	
	% de TGI	% de ER α ↓	% de TGI	% de ER α ↓	% de TGI	% de ER α ↓
Compuesto (I-c) (3 mg/kg)	85	95	nd	nd	Nd	Nd
Compuesto (I-c) (10 mg/kg)	94	97	nd	nd	99	79
Compuesto (I-c) (30 mg/kg)	105-124	94	65	73	106	88
200 mg/kg de fulvestrant	46	Ninguno	nd	nd	62	63
Compuesto (I-c) (30 mg/kg) + Palbociclib (60 mg/kg)	131	89	113	72	Nd	Nd
200 mg/kg de fulvestrant + Palbociclib (60 mg/kg)	108	Ninguno	nd	nd	Nd	Nd

nd = no determinado

La administración oral del Compuesto (I-c) proporciona una inhibición más robusta del crecimiento tumoral y la degradación de ER α en comparación con fulvestrant en un modelo de xenoinjerto ortotópico de MCF7/estradiol (Figura 19 y Figura 20, Tabla 10). La combinación del Compuesto (I-c) y palbociclib da como resultado regresiones tumorales significativas y actividad

antitumoral general superior cuando se compara con la combinación de fulvestrant y palbociclib (Figuras 20 a 22 y Tabla 10).

El Compuesto (I-c) inhibe el crecimiento de los tumores resistentes a tamoxifeno y ESR1 (Y537S) mientras que también reduce los niveles de ER α tumoral (Figura 22, Tabla 10).

5 EQUIVALENTES

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, mediante el uso de no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las modalidades específicas descritas específicamente en la presente descripción. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

- 10 Los métodos de la descripción se han descrito en la presente descripción como referencia a determinadas modalidades preferidas. Sin embargo, como las variaciones particulares de las mismas serán evidentes para los expertos en la técnica, en función de la descripción establecida en la presente descripción, la descripción no debe considerarse como limitada a la misma.

- 15 A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. En la descripción y las reivindicaciones, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

- 20 Debe entenderse que al menos algunas de las descripciones de la descripción se han simplificado para enfocarse en elementos que son relevantes para una comprensión clara de la descripción, mientras que elimina, a los fines de claridad, otros elementos que los expertos en la técnica valorarán también pueden comprender una porción de la descripción. Sin embargo, debido a que tales elementos se conocen bien en la técnica, y debido a que no necesariamente facilitan una mejor comprensión de la descripción, en la presente descripción no se proporciona una descripción de tales elementos.

- 25 Además, en la medida en que un método no se base en el orden particular de las etapas establecidas en la presente descripción, el orden particular de las etapas mencionadas en una reivindicación no debe interpretarse como una limitación en esa reivindicación.

- 30 Todas las patentes, solicitudes de patentes, referencias y publicaciones citadas en la presente descripción se incorporan totalmente y completamente como referencia como si se indicaran en su totalidad. Tales documentos no se admiten como de la técnica previa a la presente descripción.