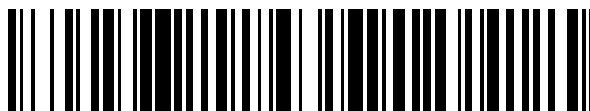


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 671**

51 Int. Cl.:

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2006 E 10175197 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2275103**

54 Título: **Inhibidores de mTOR en el tratamiento de tumores endocrinos**

30 Prioridad:

21.11.2005 GB 0523658

19.01.2006 GB 0601082

10.02.2006 GB 0602747

21.04.2006 GB 0607942

10.05.2006 GB 0609272

18.05.2006 GB 0609912

14.09.2006 EP 06120660

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

MARKS, PETER WAYNE y

LEBWOHL, DAVID

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 481 671 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de mTOR en el tratamiento de tumores endocrinos

La presente invención se refiere a 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos.

5 La 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina es un inhibidor de mTOR y según se usa en la presente memoria es un compuesto que tiene como diana mTOR intracelular ("diana mamífera de rapamicina"). mTOR es un miembro de la familia de la cinasa relacionada con fosfatidilinositol-3-cinasa (P13-cinasa). El compuesto rapamicina y otros inhibidores de mTOR inhiben la actividad de mTOR a través de un complejo con su receptor intracelular FKBP12 (proteína 12 que se une a FK506). mTOR modula la traducción de mRNA específicos a través de la regulación del estado de fosforilación de varias proteínas de traducción diferentes, principalmente 4E-PB1, P70S6K (p70S6-cinasa 1) y eEF2.

10 Se ha encontrado que los inhibidores de mTOR, basándose en la actividad observada, son útiles, p. ej., como inmunosupresor, p. ej. en el tratamiento del rechazo de aloinjertos agudo, y tienen propiedades antiproliferativas adicionalmente potentes que los hacen útiles para la quimioterapia del cáncer, particularmente para el tratamiento de tumores sólidos, especialmente de tumores sólidos avanzados.

15 Los tumores endocrinos, p. ej. neuroendocrinos (NET), se encuentran en el sistema endocrino. Los tumores carcinoides son un tipo especial de tumor, generalmente clasificados como tumores endocrinos. Los tumores carcinoides pertenecen a la familia de tumores neuroendocrinos que derivan del sistema celular neuroendocrino. En el tracto intestinal, estos tumores se desarrollan profundamente en la mucosa, creciendo lentamente y extendiéndose en la submucosa subyacente y la superficie mucosa. Esto da como resultado la formación de pequeños nódulos firmes, que sobresalen dentro de la luz intestinal. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (tumores de los islotes pancreáticos), que previamente se clasificaron como APUDomas (tumores del sistema de captación y descarboxilación de precursores de aminas), comprenden menos de la mitad de todos los tumores neuroendocrinos y solo 1-2% de todos los tumores pancreáticos. Los NET pancreáticos pueden surgir bien en el páncreas (insulinomas, glucagonomas, NET pancreáticos no funcionales, NET pancreáticos que provocan hipercalcemia) o bien tanto en zonas pancreáticas como extrapancreáticas (gastrinomas, VIPomas, somatostatonomas, GRFomas). Las hormonas secretadas por NET pancreáticos dependen de la célula de origen y están fisiológicamente implicadas en una red de comunicación autocrina, paracrina, endocrina y neurotransmisora. Aunque no se observa secreción de hormonas en todos los casos de NET pancreático, los NET pancreáticos aparentemente "no funcionales" (es decir, no secretores) tienden a ser más agresivos y se presentan con síntomas de bulto tumoral (véanse, p. ej., Barakat y cols., Endocrine-related cancer 2004; 11:1-18 y Tomassetti y cols., Ann Oncol 2001;12(Supl. 2):S95-S99).

20 Todos los NET pancreáticos, con la excepción del 90% de los insulinomas, tienen un potencial metastásico a largo plazo. La mayoría son evidentemente malignos en el momento del diagnóstico, y 60% o más se presentan con metástasis hepáticas. La causa más común de muerte por NET pancreático es el fallo hepático (Warner RRP, Gastroenterology 2005;128:1668-16842005). En una revisión reciente, se ha presentado que el grado de supervivencia a 5 años en una serie de 83 pacientes consecutivos con NET pancreáticos es 55,3%, lo que apunta a una necesidad médica no resuelta de un tratamiento continuado en pacientes con NET pancreáticos cuya enfermedad ha progresado después de 1 o más ciclos de quimioterapia.

25 Los tumores carcinoides se han clasificado históricamente, según su punto de origen en el desarrollo embrionario, según surjan del intestino anterior (p. ej., carcinóide bronquial, pulmonar o gástrico), el intestino medio (p. ej., carcinóide de intestino delgado o apendicular) o el intestino posterior (p. ej., carcinóide rectal), véase, p. ej., Kulke M., Cancer Treatment Reviews 2003;29:363-370. Los tumores del intestino anterior primarios se confinan al timo, el pulmón, el estómago y el duodeno. Los carcinoides del intestino medio se localizan en el íleon distal, el ciego y el colon proximal. Un subconjunto interesante de este grupo es el de los carcinoides apendiculares, que a menudo son benignos y raramente dan lugar a enfermedad metastásica. Los carcinoides del intestino medio dominan los tumores carcinoides malignos, particularmente cuando está presente el síndrome carcinóide. Los tumores del intestino posterior están localizados principalmente en el colon distal y el recto. Según criterios histopatológicos, los carcinoides se pueden dividir en carcinoides típicos (TC) y atípicos (AC). Los carcinoides se pueden situar en un espectro de tumores neuroendocrinos, que varían de TC maligno de grado bajo a AC intermedio a carcinoma neuroendocrino macrocítico y carcinoma pulmonar microcítico de alto grado.

30 Una revisión reciente del tratamiento quimioterapéutico de carcinoides presenta que la sensibilidad de estos tumores a diversos fármacos citotóxicos es baja, y la combinación no incrementa su eficacia. Basándose en su revisión de diversas politerapias, incluyendo dacarbazina/fluorouracilo o 5-fluorouracilo/epirrubicina, los autores concluyen que son incapaces de recomendar un régimen quimioterapéutico específico para pacientes con tumores malignos del tracto GI bien diferenciados (Arnold R, Rinke A y cols., Clinical Gastroenterology 2005;19(4):649-656). Lo aparentemente refractario de tales tumores a las terapias actualmente disponibles apunta a una necesidad médica

no resuelta para el tratamiento en esta población de pacientes.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) es una enfermedad hereditaria relativamente infrecuente. Los individuos que heredan el gen para la MEN 1 tienen una posibilidad incrementada de desarrollar hiperactividad y aumento de tamaño de ciertas glándulas endocrinas. Las glándulas endocrinas más comúnmente afectadas por la MEN 1 son las glándulas paratiroides, pancreática y pituitaria. Casi todos los que heredan MEN 1 desarrollan hiperactividad de las glándulas paratiroides (hiperparatiroidismo) en alguna fase de su vida. Las otras glándulas endocrinas se vuelven hiperactivas menos frecuentemente, sin embargo, las personas que heredan MEN 1 habitualmente desarrollarán hiperactividad en más de una glándula endocrina. La hiperactividad en diferentes glándulas endocrinas se puede producir simultáneamente o en momentos separados durante la vida de una persona. MEN 1 puede conducir a hiperactividad y aumento de tamaño de las tres glándulas endocrinas listadas anteriormente (las glándulas endocrinas que empiezan con la letra "P"). Las personas que heredan el gen para MEN 1 están predispuestas a desarrollar una hiperactividad en la producción de hormonas desde las glándulas paratiroides, la glándula pituitaria y el páncreas (esto es por lo que los médicos medirán las hormonas en sangre para verificar la sobreproducción de cada hormona específica). La producción incrementada de hormonas está asociada habitualmente con el aumento de tamaño de estas glándulas. El aumento de tamaño y la sobreproducción de hormonas de las glándulas endocrinas habitualmente no se producen en todas las zonas de una glándula endocrina en el mismo momento. Algunas partes de las glándulas endocrinas hiperactivas crecen más rápidamente que otras, y producen más hormona que otras partes de la misma glándula. Las partes de una glándula endocrina que crecen más rápidamente se vuelven "protuberantes". Estas protuberancias habitualmente son benignas. Las protuberancias benignas en las glándulas endocrinas se conocen como adenomas. Los adenomas son benignos (no cancerosos) y no se extienden a otras partes del cuerpo.

Se encontró que la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se puede usar en el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Según los hallazgos particulares, la presente invención proporciona en varios aspectos:

1. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático.
2. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de la invasividad de un tumor neuroendocrino pancreático.
3. Una composición farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso en un tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos. El al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, un portador y/o diluyente apropiado, p. ej., incluyendo cargas, aglutinantes, desintegrantes, acondicionadores del flujo, lubricantes, azúcares o edulcorantes, fragancias, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.
4. Una composición farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en combinación con al menos una segunda sustancia farmacológica y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático o la invasividad de un tumor neuroendocrino pancreático.

Aspectos preferidos adicionales se indican en las reivindicaciones dependientes. La 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se puede usar para la fabricación de un medicamento para el uso en un tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Los tumores endocrinos, según se indica en la presente memoria, incluyen tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Los tumores carcinoides, según se indica en la presente memoria, incluyen carcinoides típicos y atípicos, que varían de carcinoma neuroendocrino típico maligno de bajo grado a atípico intermedio a macrocítico de alto grado.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos, según se indica en la presente memoria, incluyen tumores de células de los islotes pancreáticos, APUDomas, insulinomas, glucagonomas, NET pancreáticos no funcionales, NET pancreáticos asociados con hipercalcemia, gastrinomas, VIPomas, somatostatatinomas, GRFomas.

Síntomas de tumores endocrinos o neuroendocrinos, según se indica en la presente memoria, incluyen hemoptisis, tos, infección pulmonar recurrente, fiebre, molestias pectorales y dolor pectoral, respiración sibilante unilateral, falta de aliento, rubefacción y diarrea, síndromes endocrino o neuroendocrino, síndrome carcinoideo, incluyendo manifestaciones de tumores carcinoides pulmonares bien típicos o bien atípicos, síndrome de Cushing, secreción inapropiada de ADH, pigmentación incrementada secundaria a MSH en exceso, y producción de insulina ectópica que da como resultado hipoglucemia, secreción de hormona liberadora de hormona del crecimiento ectópica,

secreción ectópica de corticotropina, manifestaciones cardíacas secundarias a fibrosis del endocardio (fibrosis endocárdica), regurgitación valvular (cardiopatía valvular), insuficiencia tricuspídea, fallo cardíaco derecho secundario, respiración sibilante o síntomas asmáticos, lesiones cutáneas pelagroides con hiperqueratosis, dolor abdominal, telangiectasias e hipotensión paroxística, neumonía recurrente, tos, dolor pectoral.

- 5 Los tumores en el páncreas, según se indica en la presente memoria, p. ej., incluyen tumor del sistema nervioso, tal como adenomas, neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1).

Cuando se mencione anteriormente y posteriormente un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también están implicadas alternativamente o además metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otro emplazamiento, cualquiera que sea el emplazamiento del tumor y/o la metástasis.

- 10 Trastornos asociados con tumores neuroendocrinos pancreáticos incluyen síntomas de tumores endocrinos o neuroendocrinos, tales como los indicados anteriormente. Los trastornos incluyen enfermedades.

La 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina se puede usar sola o en combinación con una o más, al menos una, segunda sustancia farmacológica.

- 15 La 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina se puede usar para la fabricación de un medicamento para el uso en combinación con una segunda sustancia farmacológica. La 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina para el uso en el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos puede comprender el uso, cuando se coadministran una cantidad terapéuticamente eficaz de 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina y al menos una segunda sustancia farmacológica, concomitantemente o secuencialmente, p. ej. en la forma de una combinación o composición farmacéutica. La 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina en combinación con al menos una segunda sustancia farmacológica se puede usar en la
20 preparación de un medicamento.

- Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las que 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina y al menos una segunda sustancia farmacológica están en la misma formulación; estuches, en los que 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina y al menos una segunda sustancia farmacológica en formulaciones separadas se proporcionan en el mismo envase, p. ej. con instrucciones para la coadministración; y combinaciones libres en las que un inhibidor de mTOR y al menos una segunda sustancia farmacológica se envasan separadamente, pero se dan instrucciones para la administración
25 concomitante o secuencial.

- Un envase farmacéutico puede comprender una primera sustancia farmacológica que es 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina y al menos una segunda sustancia farmacológica, además de instrucciones para la administración combinada. Un envase farmacéutico puede comprender 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina además de instrucciones
30 para la administración combinada con al menos una segunda sustancia farmacológica. Un envase farmacéutico puede comprender al menos una segunda sustancia farmacológica además de instrucciones para la administración combinada con 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina.

El tratamiento con combinaciones según la presente invención puede proporcionar mejoras en comparación con un tratamiento simple.

- 35 Una combinación farmacéutica puede comprender una cantidad de 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina y una cantidad de una segunda sustancia farmacológica, en donde las cantidades son apropiadas para producir un efecto terapéutico sinérgico. La utilidad terapéutica de la 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina se puede mejorar coadministrando, p. ej. concomitantemente o secuencialmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina y una segunda sustancia farmacológica. La utilidad terapéutica de una segunda sustancia farmacológica se puede
40 mejorar coadministrando, p. ej. concomitantemente o secuencialmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina y una segunda sustancia farmacológica.

La actividad de la 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina o una segunda sustancia farmacológica se puede potenciar en comparación con un tratamiento simple, p. ej. el tratamiento combinado puede dar como resultado efectos sinérgicos o puede vencer la resistencia contra 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina o un agente quimioterapéutico.

- 45 Una combinación (farmacéutica) puede comprender
- a) un primer agente que es 40-O-(2-hidroxietyl)-rapamicina y
 - b) una segunda sustancia farmacológica como coagente que es un agente quimioterapéutico, p. ej. como se define posteriormente o anteriormente en la presente memoria.

El tratamiento de trastornos (enfermedades) según la presente invención incluye la profilaxis (prevención).

Para tal tratamiento, la dosificación apropiada variará, por supuesto, dependiendo de, por ejemplo, la naturaleza química y los datos farmacocinéticos de un compuesto usado, el enfermo individual, el modo de administración y la naturaleza y la gravedad de las afecciones que se traten. Sin embargo, en general, para resultados satisfactorios en mamíferos superiores, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada incluye un intervalo

- 5 - de 0,0001 g a 1,5 g, tal como de 0,001 g a 1,5 g;
- de 0,001 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,01 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal,

por ejemplo administrada en dosis hasta cuatro veces al día.

- 10 La 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático o la invasividad de un tumor neuroendocrino pancreático o las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención se pueden administrar según sea apropiado, p. ej. en dosificaciones que son conocidas para la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, mediante cualquier vía de administración, p. ej. enteralmente, p. ej. oralmente, o parenteralmente. P. ej. el everolimus se puede administrar, p. ej. oralmente, en dosificaciones de 0,1 mg hasta 15 mg, tales como de 0,1 mg a 10 mg. p. ej. 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg, más
- 15 preferiblemente de 0,5 mg a 10 mg, p. ej. en la forma de comprimidos (dispersables); p. ej., que comprenden everolimus en la forma de una dispersión sólida; p. ej., una dosificación semanal puede incluir hasta 70 mg, p. ej. de 10 a 70, tal como de 30 a 50 mg, dependiendo de la enfermedad que se trate.

- Una segunda sustancia farmacológica se puede administrar en una terapia de combinación según sea apropiado, p. ej. según el uso en un método que es convencional, p. ej. análogamente a las indicaciones de administración dadas para un fármaco especificado para un tratamiento simple.
- 20

- Una segunda sustancia farmacológica según la presente invención se puede administrar mediante cualquier vía convencional, por ejemplo enteralmente, incluyendo administración nasal, bucal, rectal, oral; parenteralmente, incluyendo administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracardíaca, subcutánea, por infusión intraósea, transdérmica (difusión a través de la piel intacta), transmucosa (difusión a través de una membrana mucosa), por
- 25 inhalación; tópicamente, incluyendo administración epicutánea, intranasal, intratraqueal; intraperitoneal (infusión o inyección en la cavidad peritoneal); epidural (peridural) (inyección o infusión en el espacio epidural); intratecal (inyección o infusión en el fluido cerebroespinal); intravítrea (administración a través del ojo); o a través de dispositivos médicos, p. ej. para aporte local, p. ej. endoprótesis vasculares; p. ej. en forma de comprimidos revestidos o no revestidos, cápsulas, soluciones (inyectables), soluciones para infusión, soluciones sólidas,
- 30 suspensiones, dispersiones, dispersiones sólidas; p. ej. en forma de ampollas, viales, en forma de cremas, geles, pastas, polvo para inhalador, espumas, tinturas, lápices labiales, gotas, aerosoles o en forma de supositorios.

- Una segunda sustancia farmacológica según la presente invención se puede administrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en forma libre; opcionalmente en la forma de un solvato. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden fabricar según, p. ej. análogamente a, un método que sea convencional, p. ej. mediante procedimientos de mezclado, granulación, revestimiento, disolución o liofilización. Las formas de dosificación unitarias pueden contener, por ejemplo, de 0,1 mg a 1.500 mg, tal como de 1 mg a 1.000 mg.
- 35

- Las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden una segunda sustancia farmacológica que se describen en la presente memoria se pueden proporcionar según sea apropiado, p. ej. según, p. ej. análogamente a, un método que es convencional, o según se describe en la presente memoria para una composición farmacéutica de la presente invención.
- 40

Por el término "segunda sustancia farmacológica", según se usa en la presente memoria, se entiende bien un inhibidor de mTOR distinto de la primera sustancia farmacológica o bien un agente quimioterapéutico distinto de un inhibidor de mTOR, preferiblemente cualquier agente quimioterapéutico distinto de un inhibidor de mTOR.

- 45 Por ejemplo, una segunda sustancia farmacológica según se usa en la presente memoria incluye
- un fármaco anticanceroso, preferiblemente un agente contra tumores endocrinos,
 - un fármaco antiinflamatorio y/o inmunomodulador y/o antialérgico,
 - una combinación de un fármaco anticanceroso con un fármaco antiinflamatorio y/o inmunomodulador y/o antialérgico.

- 50 Una segunda sustancia farmacológica también incluye agentes que son útiles en el tratamiento de síntomas

asociados con tumores carcinoides, tales como diarrea asociada a carcinoides (p. ej. ciproheptadina), respiración sibilante asociada a carcinoides (p. ej. broncodilatadores), fallo cardíaco asociado a carcinoides (p. ej. diuréticos, inhibidores de serotonina).

Fármacos anticancerosos que son propensos a ser útiles como un socio de combinación con 40-O-(2-hidroxiethyl)-rapamicina, p. ej. propensos a ser útiles según la presente invención, p. ej. incluyen

i. un esteroide; p. ej. prednisona.

ii. un inhibidor de adenosina-cinasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe metabolismos de nucleobases, nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos, tales como 5-yodotubercidina, que también se conoce como 5-yodo-7-β-D-ribofuranosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (9Cl).

10 iii. un adyuvante, que potencia la unión 5-FU-TS así como un compuesto que tiene como diana, disminuye o inhibe fosfatasa alcalina, tal como leucovorina, levamisol.

iv. un antagonista de la corteza suprarrenal; que tiene como diana, disminuye o inhibe la actividad de la corteza suprarrenal y cambia el metabolismo periférico de los corticosteroides, dando como resultado una disminución en 17-hidroxycorticosteroides, tal como mitotano.

15 v. un inhibidor de la ruta de AKT; tal como un compuesto que tiene como diana, disminuye o inhibe Akt, también conocido como proteína cinasa B (PKB), tal como deguelina, que también se conoce como (7aS, 13aS)-13,13a-dihidro-9,10-dimetoxi-3,3-dimetil-3H-bis[1]benzopirano[3,4-b:6',5'-e]piran-7(7aH)-ona (9Cl); y tricitiribina, que también se conoce como 1,5-dihidro-5-metil-1-β-D-ribofuranosil-1,4,5,6,8-pentaazaacenaftilen-3-amina (9Cl).

20 vi. un agente alquilante; que provoca la alquilación de ADN y da como resultado roturas en las moléculas de ADN así como reticulación de las cadenas gemelas, interfiriendo así con la replicación de ADN y la transcripción de ARN, tal como clorambucilo, ciclofosfamida, dacarbazina, lomustina, procarbazona, p. ej. en la forma de un hidrocloreto, tiotepa, melfalano, temozolomida (TEMODAR®), carmustina, ifosfamida, mitomicina, altretamina, busulfano, hidrocloreto de macloretamina, nitrosourea (BCNU o Gliadel),
25 estreptozocina, estramustina. La ciclofosfamida se puede administrar, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial CYCLOSTIN®; e ifosfamida como HOLOXAN®.

vii. un inhibidor de la angiogénesis; que tiene como diana, disminuye o inhibe la producción de nuevos vasos sanguíneos, p. ej. que tiene como diana metionina-aminopeptidasa-2 (MetAP-2), proteína inflamatoria de macrófagos 1 (MIP-1α), CCL5, TGF-β, lipoxigenasa, ciclooxigenasa y topoisomerasa, o que se dirige indirectamente a p21, p53, CDK2 y la síntesis de colágeno, incluyendo fumagilina, que se conoce como (2E,4E,6E,8E)-éster mono[(3R,4S,5S,6R)-5-metoxi-4-[(2R,3R)-2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaespíro[2,5]oct-6-ílicol] de ácido 2,4,6,8-decatetraenoico (9Cl); sikonina, que también se conoce como 5,8-dihidroxi-2-[(1R)-1-hidroxi-4-metil-3-pentenil]-1,4-naftalenodiona (9Cl); tranilast, que también se conoce como ácido 2-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2-propenil]amino]benzoico (9Cl); ácido ursólico; suramina; bengamida o un derivado de la misma, talidomida, TNP-470.

viii. un antiandrógeno; que bloquea la acción de andrógenos de origen suprarrenal y testicular que estimulan el crecimiento de tejido prostático normal y maligno, tales como nilutamida; bicalutamida (CASODEX®), que se puede formular, p. ej., como se divulga en US4636505.

40 ix. un antiestrógeno; que antagoniza el efecto de estrógenos a nivel de los receptores de estrógenos, p. ej. incluyendo un inhibidor de aromatasa, que inhibe la producción de estrógenos, es decir la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente, incluyendo atamestano, exemestano, formestano, aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol, letrozol, toremifeno; bicalutamida; flutamida; tamoxifeno, citrato de tamoxifeno; tamoxifeno; fulvestrant; raloxifeno, hidrocloreto de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., NOLVADEX®; y el hidrocloreto de raloxifeno se comercializa como EVISTA®. El fulvestrant se puede formular como se divulga en US4659516 y se comercializa como FASLODEX®.

x. un agente antihipercalecémico; que se usa para tratar la hipercalecemia, tal como hidrato de nitrato de galio (III); y pamidronato disódico.

50 xi. un antimetabolito; que inhibe o interrumpe la síntesis de ADN dando como resultado la muerte celular, tal como 6-mercaptapurina; citarabina; fludarabina; flexuridina; fluorouracilo; 5-fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), capecitabina; raltitrexed; metotrexato; cladribina; gemcitabina; hidrocloreto de gemcitabina;

tioguanina; 6-tioguanina, hidroxiaurea; agentes desmetilantes de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina; edatrexato; antagonistas de ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina y la gemcitabina se pueden administrar, p. ej., en la forma comercializada, tal como XELODA® y GEMZAR®.

- xii. un inhibidor de la apoptosis; que induce la serie normal de episodios en una célula que conduce a su muerte, p. ej. induciendo selectivamente el inhibidor de mamífero conectado a X de la proteína de apoptosis XIAP, o, p. ej., regulando a la baja BCL-xL; tal como 2-[[3-(2,3-diclorofenoxi)]amino]etanol (9Cl); ácido gambógico; embelina, que también se conoce como 2,5-dihidroxi-3-undecil-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona (9Cl); trióxido de arsénico.
- xiii. un inhibidor de aurora cinasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe fases tardías del ciclo celular desde el punto de control G2/M a lo largo de todo el camino hasta el punto de control mitótico y la mitosis tardía; tal como binucleína 2, que también se conoce como N'-[1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciano-1H-pirazol-5-il]-N,N-dimetil-metanimidamida (9Cl).
- xiv. un inhibidor de tirosina cinasa de Bruton (BTK); que tiene como diana, disminuye o inhibe el desarrollo de células B humanas y murinas; tal como ácido terreico.
- xv. un inhibidor de calcineurina; que tiene como diana, disminuye o inhibe la ruta de activación de células T, tal como cipermetrina, que también se conoce como éster 3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetil-ciano-(3-fenoxifenil)metílico de ácido ciclopropanocarboxílico (9Cl); deltametrina, que también se conoce como (1R,3R)-éster 3-(2,2-dibromoetenil)-2,2-dimetil-(S)-ciano(3-fenoxifenil)metílico de ácido ciclopropanocarboxílico (9Cl); fenvalerato, que también se conoce como éster 4-cloro-α-(1-metiletil)-ciano-(3-fenoxifenil)metílico de ácido bencenoacético (9Cl); y Tyrphostin 8; pero excluyendo ciclosporina o FK506.
- xvi. un inhibidor de CaM cinasa II; que tiene como diana, disminuye o inhibe CaM cinasas; que constituye una familia de enzimas estructuralmente relacionadas que incluyen fosforilasa cinasa, cadena ligera de la miosina cinasa, y CaM cinasas I-IV; tal como éster 4-[(2S)-2-[(5-isoquinolinilsulfonil)metilamino]-3-oxo-3-(4-fenil-1-piperacil)propil]fenílico de ácido 5-isoquinolinsulfónico (9Cl); N-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-bencenosulfonamida (9Cl).
- xvii. un inhibidor de CD45 tirosina fosfatasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe residuos de pTyr reguladores de la desfosforilación en proteína-tirosina cinasas de la familia Src, que ayuda en el tratamiento de una variedad de trastornos inflamatorios e inmunitarios, tal como ácido [[2-(4-bromofenoxi)-5-nitrofenil]hidroximetil]-fosfónico (9Cl).
- xviii. un inhibidor de CDC25 fosfatasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe cinasas dependientes de ciclina desfosforilada sobreexpresadas en tumores; tal como 2,3-bis[(2-hidroxietil)tio]-1,4-naftalenodiona (9Cl).
- xix. un inhibidor de a CHK cinasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2; tal como desbromohimenialdisina. Dianas de un inhibidor de CHK cinasa son CHK1 y/o CHK2.
- xx. un agente de control para regular genisteína, olomucina y/o tirfostinas; tal como daidzeína, que también se conoce como 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-4H-1-benzopirán-4-ona; iso-olomoucina (9Cl) y Tyrphostin 1.
- xxi. un inhibidor de ciclooxigenasa; p. ej. incluyendo inhibidores de Cox-2; que tiene como diana, disminuye o inhibe la enzima cox-2 (ciclooxigenasa-2); tal como 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-N-(2-feniletil)-1H-indol-3-acetamida (9Cl); ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con alquilo en 5 y derivados, p. ej. celecoxib (CELEBREX®), rofecoxib (VIOXX®), etoricoxib, valdecoxib; o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, p. ej., ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, lumiracoxib; y celecoxib.
- xxii. un inhibidor de cRAF cinasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe la regulación al alza de selectina E y molécula de adhesión vascular 1 inducida por TNF; tal como 3-(3,5-dibromo-4-hidroxibenciliden)-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona; y 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]-benzamida (9Cl). Las Raf cinasas representan un papel importante como cinasas reguladoras de señales extracelulares en la diferenciación, la proliferación y la apoptosis de las células. Una diana de un inhibidor de cRAF cinasa incluye, pero no se limita a, RAF1.
- xxiii. un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina; que tiene como diana, disminuye o inhibe cinasa dependiente de ciclina que representa un papel en la regulación del ciclo celular de los mamíferos; tal como N9-isopropil-olomoucina; olomoucina; purvalanol B, que también se conoce como ácido 2-cloro-4-[[2-[[[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]-9-(1-metiletil)-9H-purin-6-il]amino]-benzoico (9Cl); roscovitina; indirubina,

- que también se conoce como 3-(1,3-dihidro-3-oxo-2H-indol-2-iliden)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (9CI); kenpaulona, que también se conoce como 9-bromo-7,12-dihidro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-ona (9CI); purvalanol A, que también se conoce como (2R)-2-[[6-[(3-clorofenil)amino]-9-(1-metiletil)-9H-purin-2-il]amino]-3-metil-1-butanol (9CI); indirubin-3'-monooxíma. El avance del ciclo celular es regulado por una serie de episodios secuenciales que incluyen la activación y la desactivación posterior de cinasas dependientes de ciclina (Cdk) y ciclinas. Las Cdk son un grupo de serina/treonina cinasas que forman complejos heterodímeros activos uniéndose a sus subunidades reguladoras, ciclinas. Ejemplos de dianas de un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina incluyen CDK, AHR, CDK1, CDK2, CDK5, CDK4/6, GSK3β y ERK.
- xxiv. un inhibidor de cisteína proteasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe cisteína proteasa que representa un papel vital en la renovación celular y la apoptosis de mamíferos; tal como N-[(1S)-3-fluoro-2-oxo-1-(2-feniletil)propil]amino]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-4-morfolinocarboxamida (9CI).
- xxv. un intercalador de ADN; que se une a ADN e inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas; tal como plicamicina, dactinomycin.
- xxvi. un fragmentador de cadenas de ADN; que provoca la escisión de la cadena de ADN y da como resultado la inhibición de la síntesis de ADN, la inhibición de la síntesis de ARN y proteínas; tal como bleomicina.
- xxvii. un inhibidor de E3 ligasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe la E3 ligasa que inhibe la transferencia de cadenas de ubiquitina a proteínas, marcándolas para la degradación en el proteasoma; tal como N-((3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil)propionil)sulfanilamida.
- xxviii. una hormona endocrina; que al actuar principalmente sobre la glándula pituitaria provoca la supresión de hormonas en machos, siendo el efecto neto una reducción de testosterona hasta niveles de castración; inhibiéndose en las hembras tanto la síntesis de estrógeno ovárico como de andrógeno; tal como leuprolida; megestrol, acetato de megestrol.
- xxix. compuestos que tienen como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de factor de crecimiento epidérmico de tirosina cinasas (9CI) (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros), tales como compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de tirosina cinasas (9CI) de EGF, p. ej. receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, y son en particular los compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales divulgados genéricamente y específicamente en WO 9702266, p. ej. el compuesto del ej. 39, EP0564409, W09903854, EP0520722, EP0566226, EP0787722, EP0837063, US5747498, W09810767, W09730034, W09749688, W09738983 y, especialmente, W09630347, p. ej. un compuesto conocido como CP 358774, W09633980, p. ej. un compuesto conocido como ZD 1839; y WO 9503283, p. ej. un compuesto conocido como ZM105180, p. ej. incluyendo trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab, iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, derivados de 7H-pirrol-2,3-d]pirimidina que se divulgan, p. ej., en W003013541, erlotinib, gefitinib. El erlotinib se puede administrar en la forma que se comercializa, p. ej. TARCEVA®, y gefitinib como IRESSA®, anticuerpos monoclonales humanos contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico incluyendo ABX-EGFR.
- xxx. un inhibidor de EGFR, PDGFR tirosina cinasa; tal como inhibidores de EGFR cinasa incluyendo Tyrphostin 23, Tyrphostin 25, Tyrphostin 47, Tyrphostin 51 y Tyrphostin AG 825; 2-ciano-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-fenil-(2E)-2-propenamida (9CI); Tyrphostin Ag 1478; lavendustina A; (αZ)-α-[(3,5-diclorofenil)metil]-3-piridinacetónitrilo (9CI); un ejemplo de un inhibidor de EGFR, PDGFR tirosina cinasa incluye Tyrphostin 46. Un inhibidor de PDGFR tirosina cinasa incluye Tyrphostin 46. Dianas de un inhibidor de EGFR cinasa incluyen guanilil-ciclasa (GC-C) HER2, EGFR, PTK y tubulina.
- xxxi. un inhibidor de farnesiltransferasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe la proteína Ras; tal como ácido α-hidroxifarnesilfosfónico; (2S)-éster 1-metiletilico de ácido 2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-amino-3-mercaptopropil]amino]-3-metilpentil]oxi]-1-oxo-3-fenilpropil]amino]-4-(metilsulfonil)-butanoico (9CI); manumicina A; L-744,832 o DK8G557, tipifarnib (R115777), SCH66336 (lonafarnib), BMS-214662.
- xxxii. un inhibidor de Flk-1; que tiene como diana, disminuye o inhibe la actividad de Flk-1 tirosina cinasa; tal como 2-ciano-3-[4-hidroxi-3,5-bis(metiletil)fenil]-N-(3-fenilpropil)-(2E)-2-propenamida (9CI). Una diana de un inhibidor de Flk-1 incluye KDR.
- xxxiii. un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3); que tiene como diana, disminuye o inhibe glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3); tal como indirubina-3'-monooxíma. La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3; tau proteína cinasa I), una serina/treonina proteína cinasa muy conservada expresada ubicuamente, está implicada en las cascadas de transducción de señales de múltiples procesos celulares, que es una proteína

cinasa que se ha mostrado que está implicada en la regulación de una serie diversa de funciones celulares, incluyendo la síntesis de proteínas, la proliferación celular, la diferenciación celular, el montaje/desmontaje de microtúbulos y la apoptosis.

5 xxxiv. un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC); que inhibe la histona desacetilasa y que posee actividad antiproliferativa; tales como los compuestos divulgados en W00222577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxi-etil)-[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptable de las mismas; ácido suberoilanolidohidroxámico (SAHA); éster piridin-3-ilmetílico de ácido [4-(2-amino-fenilcarbamoil)-bencil]-carbámico y derivados del mismo; ácido butírico, piroxamidotricostatina A, oxamflatina, apicidina, depsipéptido; depudecina; trapoxina, toxina HC, que también se conoce como ciclo[L-alanil-D-alanil-(α -S,2S)- α -amino- η -oxooxiranooctanoil-D-prolilo] (9CI); fenilbutirato sódico, ácido suberoil-bis-hidroxámico; tricostatina A, BMS-27275, piroxamida FR-901228, ácido valproico.

15 xxxv. un inhibidor de HSP90; que tiene como diana, disminuye o inhibe la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90; degrada, tiene como diana, disminuye o inhibe las proteínas "cliente" de HSP90 a través de la ruta del proteosoma de ubiquitina. Compuestos que tienen como diana, disminuyen o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, p. ej., 17-alilamino,17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicol e inhibidores de HDAC. Otros ejemplos de un inhibidor de HSP90 incluyen 17-desmetoxi-17-(2-propenilamino)-geldanamicina (9CI). Dianas potenciales indirectas de un inhibidor de HSP90 incluyen FLT3, BCRABL, CHK1, CYP3A5*3 y/o NQ01*2.

20 xxxvi. un inhibidor de I- κ B- α cinasa (IKK); que tiene como diana, disminuye o inhibe NF- κ B, tal como 3-[(4-metilfenil)sulfonil]-(2E)-2-propenonitrilo (9CI).

25 xxxvii. un inhibidor de tirosina cinasa receptora de insulina; que modula las actividades de fosfatidilinositol 3-cinasa, proteína asociada a los microtúbulos S6 cinasas; tal como ácido hidroxil-2-nafalenilmetilfosfónico, LY294002.

30 xxxviii. un inhibidor de cinasa N-terminal de c-Jun (JNK); que tiene como diana, disminuye o inhibe cinasa N-terminal de Jun; tal como pirazolantrona y/o galato de epigallocatequina. La cinasa N-terminal de Jun (JNK), una proteína cinasa dirigida por serina, está implicada en la fosforilación y la activación de c-Jun y ATF2 y representa un papel significativo en el metabolismo, el crecimiento, la diferenciación celular y la apoptosis. Una diana para un inhibidor de cinasa JNK incluye DNMT.

35 xxxix un agente de unión a microtúbulos; que actúa rompiendo la red microtubular que es esencial para la función celular mitótica e interfásica; tal como vinblastina, sulfato de vinblastina; alcaloides de las vincas, tales como vincristina, sulfato de vincristina; vindesina; vinorelbina; taxanos, tales como docetaxel; paclitaxel; discodermolidas; cochicina, epotilonas y derivados de las mismas, p. ej. epotilona B o un derivado de la misma. El paclitaxel es comercializado como TAXOL®; el docetaxel como TAXOTERE®; el sulfato de vinblastina como VINBLASTIN R.P®; y el sulfato de vincristina como FARMISTIN®. También se incluyen las formas genéricas de paclitaxel así como diversas formas de dosificación de paclitaxel. Formas genéricas de paclitaxel incluyen hidrocloreuro de betaxolol. Diversas formas de dosificación de paclitaxel incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel en nanopartículas de albúmina comercializado como ABRAXANE®, ONXOL®, CYTOTAX®. La discodermolida se puede obtener, p. ej., según se divulga en US5010099. Además, se incluyen derivados de epotoina que se divulgan en US6194181, W09825929, W09808849, W09943653, W09822461 y WO0031247. Se prefieren especialmente las epotolinas A y/o B.

45 xl. un inhibidor de proteína activada por mitógenos (MAP) cinasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe proteína activada por mitógenos, tal como N-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-N-(2-hidroxi-etil)-4-metoxi-bencenosulfonamida (9CI). Las proteína activada por mitógenos (MAP) cinasas son un grupo de proteína serina/treonina cinasas que se activan en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y median en la transducción de señales desde la superficie de la célula hasta el núcleo. Regulan varios fenómenos fisiológicos y patológicos, incluyendo la inflamación, la muerte celular apoptótica, la transformación oncogénica, la invasión de células tumorales y la metástasis.

50 xli. un inhibidor de MDM2; que tiene como diana, disminuye o inhibe la interacción de MDM2 y el supresor tumoral p53; tal como trans-4-yodo,4'-boranil-chalcona.

xlii. un inhibidor de MEK; que tiene como diana, disminuye o inhibe la actividad de cinasa de MAP cinasa MEK; tal como Nexavar® (tosilato de sorafenib), bis[amino[2-aminofenil]tio]metilen]-butanodinitrilo (9CI). Una diana del inhibidor de MEK incluye ERK. Una diana indirecta de un inhibidor de MEK incluye ciclina D1.

- xlili. un inhibidor de metaloproteinasa de matriz (MMP); que tiene como diana, disminuye o inhibe una clase de enzima proteasa que cataliza selectivamente la hidrólisis de enlaces polipeptídicos incluyendo las enzimas MMP-2 y MMP-9 que están implicadas en la promoción de la pérdida de estructura tisular alrededor de los tumores y la facilitación del crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis tales como actinonina, que también se conoce como (2R)-N-4-hidroxi-N1-[(1S)-1-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-2-metilpropil]-2-pentil-butanodiamida (9CI); galato de epigallocatequina; inhibidores de colágeno peptidomiméticos y no peptidomiméticos; derivados de tetraciclina, p. ej., el inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat; y su análogo oralmente biodisponible marimastat, prinomastat, metastat, neovastat, tanomastat, TAA211, BMS-279251, BAY 12-9566, MM1270B o AAJ996. Una diana de un inhibidor de MMP incluye polipéptido desformilasa.
- xliv. un inhibidor de NGFR tirosina-cinasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe la desfosforilación de p140c-trk dependiente del factor de crecimiento nervioso; tal como Tyrphostin AG 879. Dianas de un inhibidor de NGFR tirosina-cinasa incluyen HER2, FLK1, FAK, TrkA, y/o TrkC. Una diana indirecta inhibe la expresión de RAF1.
- xlvi. un inhibidor de p38 MAP cinasa, incluyendo un inhibidor de SAPK2/p38 cinasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe p38-MAPK, que es un miembro de la familia de MAPK, tal como 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-fenol (9CI). Un ejemplo de un inhibidor de SAPK2/p38 cinasa incluye 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]-benzamida (9CI). Un miembro de la familia de MAPK es una serina/treonina cinasa activada mediante la fosforilación de residuos de tirosina y treonina. Esta cinasa es fosforilada y activada por muchos estreses celulares y estímulos inflamatorios, que se cree que están implicados en la regulación de importantes respuestas celulares tales como la apoptosis y las reacciones inflamatorias.
- xlvi. un inhibidor de p56 tirosina cinasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe p56 tirosina cinasa, que es una enzima que es una tirosina cinasa de la familia src específica de linfocitos crítica para el desarrollo y la activación de células T; tal como damnacantal, que también se conoce como 9,10-dihidro-3-hidroxi-1-metoxi-9,10-dioxo-2-antracenocarboxaldehído (9CI), Tyrphostin 46. Una diana de un inhibidor de p56 tirosina cinasa incluye Lck. Lck está asociada con los dominios citoplásmicos de CD4, CD8 y la cadena β del receptor de IL-2, y se cree que está implicada en las etapas más tempranas de la activación de células T mediada por TCR.
- xlvi. un inhibidor de PDGFR tirosina cinasa; que tiene como diana, que disminuye o que inhibe la actividad de las tirosina cinasas receptoras C-kit (parte de la familia de PDGFR), tal como tener como diana, disminuir o inhibir la actividad de la familia de tirosina cinasas receptoras c-Kit, especialmente inhibir el receptor c-Kit. Ejemplos de dianas de un inhibidor de PDGFR tirosina cinasa incluyen PDGFR, FLIT3 y/o c-KIT; tal como Tyrphostin AG 1296; Tyrphostin 9; 2-amino-4-(1H-indol-5-il)-1,3-butadieno-1,1,3-tricarbonitrilo (9CI); un derivado de N-fenil-2-pirimidinamina, p. ej. imatinib, IRESSA®. PDGF representa un papel principal en la regulación de la proliferación celular, la quimiotaxis y la supervivencia en células normales así como en diversos estados patológicos tales como cáncer, aterosclerosis y enfermedad fibrótica. La familia PDGF está compuesta por isoformas dímeras (PDGF-AA, PDGFBB, PDGF-AB, PDGF-CC y PDGF-DD), que ejercen sus efectos celulares uniéndose diferencialmente a dos tirosina cinasas receptoras. PDGFR- α y PDGFR- β tienen masas moleculares de ~170 y 180 kDa, respectivamente.
- xlvi. un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe PI 3-cinasa; tal como wortmanina, que también se conoce como (1S,6bR,9aS,11R,11bR)-11-(acetiloxi)-1,6b,7,8,9a,10,11,11b-octahidro-1-(metoximetil)-9a,11b-dimetil-3H-furo[4,3,2-de]indeno[4,5-h]-2-benzopirano-3,6,9-triona (9CI); 8-fenil-2-(morfolin-4-il)-cromen-4-ona; quercetina, dihidro de quercetina. Se ha mostrado que la actividad de PI 3-cinasa se incrementa en respuesta a un número de estímulos de factores de crecimiento y hormonales, incluyendo insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento insulinoide, factor de crecimiento epidérmico, factor estimulante de colonias y factor de crecimiento de hepatocitos, y se ha involucrado en procedimientos relacionados con el crecimiento y la transformación celulares. Un ejemplo de una diana de un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa incluye Pi3K.
- xlvi. un inhibidor de fosfatasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe fosfatasa; tal como ácido cantarídico; cantaridina; y N-[4-(2-carboxietenil)benzoil]glicil-L- α -glutamyl-(E)-L-leucinamida (9CI). Las fosfatasas retiran el grupo fosforilo y restauran la proteína a su estado desfosforilado original. De ahí que el ciclo de fosforilación-desfosforilación se pueda considerar un conmutador de "encendido-apagado" molecular.
- l. una agente de platino; que contiene platino e inhibe la síntesis de ADN formando reticulación intercatenaria e intracatenaria de moléculas de ADN; tal como carboplatino; cisplatino; oxaliplatino; cisplatinum; satraplatino y agentes de platino tales como ZD0473. El carboplatino se puede administrar, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. CARBOPLAT®; y el oxaliplatino como ELOXATIN®.
- li. un inhibidor de proteína fosfatasa, incluyendo un inhibidor de PP1 y PP2 y un inhibidor de tirosina

fosfatasa; que tiene como diana, disminuye o inhibe proteína fosfatasa. Ejemplos de un inhibidor de PP1 y PP2A incluyen ácido cantarídico y/o cantaridina. Ejemplos de un inhibidor de tirosina fosfatasa incluyen oxalato de L-P-bromotetramisol; (5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-(1-oxohexadecil)-2(5H)-furanona (9CI); y ácido bencilfosfónico. El término "un inhibidor de PP1 o PP2", según se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que tiene como diana, disminuye o inhibe Ser/Thr proteína fosfatasa. Las fosfatasa tipo I, que incluyen PP1, pueden ser inhibidas por dos proteínas termoestables conocidas como inhibidor-1 (I-1) e inhibidor-2 (I-2). Preferentemente, desfosforilan una subunidad de fosforilasa cinasa. Las fosfatasa tipo II se subdividen en las clases de fosfatasa espontáneamente activa (PP2A), dependiente de Ca^{2+} (PP2B) y dependiente de Mg^{2+} (PP2C). El término "inhibidor de tirosina fosfatasa", según se usa en la presente, se refiere a compuestos que tienen como diana, disminuyen o inhiben tirosina fosfatasa. Las proteína tirosina fosfatasa (PTP) son adiciones relativamente recientes a la familia de las fosfatasa. Retiran grupos fosfato de residuos de tirosina de proteína fosforilados. Las PTP presentan diversos rasgos estructurales y representan papeles importantes en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación, la adhesión celular y la movilidad, y la función citoesquelética. Ejemplos de dianas de un inhibidor de tirosina fosfatasa incluyen fosfatasa alcalina (ALP), heparanasa, PTPasa y/o fosfatasa ácida prostática.

lil. un inhibidor de PKC y un inhibidor de PKC δ cinasa: El término "un inhibidor de PKC", según se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que tiene como diana, disminuye o inhibe proteína cinasa C así como sus isozimas. La proteína cinasa C (PKC), una enzima ubicua dependiente de fosfolípidos, está implicada en la transducción de señales asociada con la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis. Ejemplos de una diana de un inhibidor de PKC incluyen MAPK y/o NF- κ B. Ejemplos de un inhibidor de PKC incluyen 3-[1-[3-(dimetilamino)propil]-1H-indol-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-1-H-pirrol-2,5-diona (9CI); bisindolilmaleimida IX; esfingosina, que se conoce como (2S,3R,4E)-2-amino-4-octadeceno-1,3-diol (9CI); estaurosporina, que se conoce como 9,13-epoxi-1H,9H-diindolo[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]pirrolo[3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona, derivados de estaurosporina tales como los divulgados en EP0296110, p. ej. midostaurina; (9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-11-(metilamina) (9CI); Tyrphostin 51; e hipericina, que también se conoce como 1,3,4,6,8,13-hexahidroxi-10,11-dimetil-fenantrol[1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona, estereoisómero (6CI,7CI,8CI,9CI), UCN-01, safinol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196. El término "un inhibidor de PKC δ cinasa", según se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que tiene como diana, disminuye o inhibe las isozimas δ de PKC. La isozima δ es una isozima de PKC convencional y es dependiente de Ca^{2+} . Un ejemplo de un inhibidor de PKC δ cinasa incluye rotlerina, que también se conoce como (2E)-1-[6-[(3-acetil-2,4,6-trihidroxi-5-metilfenil)metil]-5,7-dihidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopirran-8-il]-3-fenil-2-propen-1-ona (9CI).

liii. un inhibidor de la síntesis de poliamina; que tiene como diana, disminuye o inhibe poliaminas espermidina y espermina; tal como DMFO, que también se conoce como (-)-2-difluorometilornitina; N1,N12-dietileespermina 4HCl. Las poliaminas espermidina y espermina son de vital importancia para la proliferación celular, aunque su mecanismo de acción preciso no está claro. Las células tumorales tienen una homeostasis de poliaminas alterada reflejada por una actividad incrementada de enzimas biosintéticas y reservas de poliamina elevadas.

liv. un inhibidor de proteosoma; que tiene como diana, disminuye o inhibe proteosoma, tal como aclacinomicina A; gliotoxina; PS-341; MLN 341; bortezomib; velcade. Ejemplos de dianas de un inhibidor de proteosoma incluyen NADPH oxidasa generadora de $O(2)(-)$, NF- κ B y/o farnesiltransferasa, geraniltransferasa I.

lv. un inhibidor de PTP1 B; que tiene como diana, disminuye o inhibe PTP1 B, un inhibidor de proteína tirosina cinasa; tal como (E)-N-[4-(2-carboxietenil)benzoi]lglicil-L- α -glutamyl-L-leucinamida (9CI).

lvi. un inhibidor de proteína tirosina cinasa incluyendo un inhibidor de tirosina cinasa de la familia SRC; un inhibidor de Syk tirosina cinasa; y un inhibidor de JAK-2 y/o JAK-3 tirosina cinasa. El término "un inhibidor de proteína tirosina cinasa", según se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que tiene como diana, disminuye o inhibe proteína tirosina cinasa. Las proteína tirosina cinasa (PTK) representan un papel clave en la regulación de la proliferación, la diferenciación, el metabolismo, la migración y la supervivencia celulares. Se clasifican como PTK receptoras y PTK no receptoras. Las PTK receptoras contienen una sola cadena polipeptídica con un segmento transmembranario. El extremo extracelular de este segmento contiene un dominio de unión a ligando de alta afinidad, mientras que el extremo citoplásmico comprende el núcleo catalítico y las secuencias reguladoras. Ejemplos de dianas de un inhibidor de tirosina cinasa incluyen ERK1, ERK2, tirosina cinasa de Bruton (Btk), JAK2, Erk ζ , PDGFR y/o FLT3. Ejemplos de dianas indirectas incluyen TNF α , NO, PGE2, IRAK, iNOS, ICAM-1 y/o E-selectina. Ejemplos de un inhibidor de tirosina cinasa incluyen Tyrphostin AG 126; Tyrphostin Ag 1288; Tyrphostin Ag 1295; geldanamicina; y genisteína. Tirosina cinasa no receptoras incluyen miembros de las familias Src, Tec, JAK, Fes, Abl, FAK, Csk y Syk. Están situadas en el citoplasma así como en el núcleo. Exhiben una regulación de cinasa, una fosforilación del sustrato y una función distinta. Las desregulación de estas cinasa se ha relacionado con varias enfermedades humanas. El término "un inhibidor de tirosina cinasa de la familia SRC", según se usa en la presente memoria, se refiere a

un compuesto que tiene como diana, disminuye o inhibe SRC. Ejemplos de un inhibidor de tirosina cinasa de la familia SRC incluyen PP1, que también se conoce como 1-(1,1-dimetiletil)-3-(1-naftalenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9CI); y PP2, que también se conoce como 3-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9CI). El término "un inhibidor de Syk tirosina cinasa", según se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que tiene como diana, disminuye o inhibe Syk. Ejemplos de dianas para un inhibidor de Syk tirosina cinasa incluyen, pero no se limitan a, Syk, STAT3 y/o STAT5. Un ejemplo de un inhibidor de Syk tirosina cinasa incluye piceatanol, que también se conoce como 4-[(1E)-2-(3,5-dihidroxifenil)etenil]-1,2-bencenodiol (9CI). El término "un inhibidor de Janus (JAK-2 y/o JAK-3) tirosina cinasa", según se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que tiene como diana, disminuye o inhibe janus tirosina cinasa. Los inhibidores de Janus tirosina cinasa son agentes antileucémicos con propiedades antitrombóticas, antialérgicas e inmunosupresoras. Dianas de un inhibidor de JAK-2 y/o JAK-3 tirosina cinasa incluyen JAK2, JAK3, STAT3. Una diana indirecta de un inhibidor de JAK-2 y/o JAK-3 tirosina cinasa incluye CDK2. Ejemplos de un inhibidor de JAK-2 y/o JAK-3 tirosina cinasa incluyen Tyrphostin AG 490; y 2-naftil-vinil-cetona. Compuestos que tienen como diana, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, p. ej., incluyen PD180970; AG957; o NSC 680410.

lvii. un retinoide; que tiene como diana, disminuye o inhibe receptores dependientes de retinoides; tal como isotretinoína, tretinoína.

lviii. un inhibidor del alargamiento de ARN polimerasa II; que tiene como diana, disminuye o inhibe p70S6 cinasa nuclear y citosólica estimulada por insulina en células CHO; tiene como diana, disminuye o inhibe la transcripción de ARN polimerasa II, que puede ser dependiente de caseína cinasa II; y tiene como diana, disminuye o inhibe la ruptura de vesículas germinales en oocitos bovinos; tal como 5,6-dicloro-1-β-D-ribofuranosilbencimidazol.

lix. un inhibidor de serina/treonina cinasa; que inhibe serina/treonina cinasas; tal como 2-aminopurina, también conocida como (9CI)-1H-purin-2-amina. Un ejemplo de una diana de un inhibidor de serina/treonina cinasa incluye, proteína cinasa (PKR) dependiente de dsARN. Ejemplos de dianas indirectas de un inhibidor de serina/treonina cinasa incluyen MCP-1, NF-κB, eIF2α, COX2, RANTES, IL8, CYP2A5, IGF-1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2H1, ALAS-1, HIF-1, eritropoyetina y/o CYP1A1.

lx. un inhibidor de la síntesis de esteroides; que inhibe la biosíntesis de esteroides tales como colesterol; tal como terbinadina. Ejemplos de dianas para un inhibidor de la biosíntesis de esteroides incluyen escualeno epoxidasa y CYP2D6.

lxi. un inhibidor de topoisomerasa; incluyendo un inhibidor de topoisomerasa I y un inhibidor de topoisomerasa II. Ejemplos de un inhibidor de topoisomerasa I incluyen topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecano y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en W09917804); sal de acetato de 10-hidroxycamptotecina; etopósido; hidrocloreto de idarrubicina; hidrocloreto de irinotecano; tenipósido; topotecano, hidrocloreto de topotecano; doxorubicina; epirubicina, hidrocloreto de epirubicina; mitoxantrona, hidrocloreto de mitoxantrona; daunorrubicina, hidrocloreto de daunorrubicina, dasatinib (BMS-354825). El irinotecano se puede administrar, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial CAMPTOSAR®. El topotecano se puede administrar, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial HYCAMTIN®. El término "inhibidor de topoisomerasa II", según se usa en la presente memoria, incluye las antraciclinas, tales como doxorubicina, incluyendo una formulación liposómica, p. ej., CALYX®, daunorrubicina, incluyendo una formulación liposómica, p. ej., DAUNOSOME®, epirubicina, idarrubicina y nemorrubicina; las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona; y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se comercializa como ETOPOPHOS®; el tenipósido como VM 26-BRISTOL®; la doxorubicina como ADRIBLASTIN® o ADRIAMICINA®; la epirubicina como FARMORUBICIN®, la idarrubicina como ZAVEDOS®; y la mitoxantrona como NOVANTRON®.

lxii. un inhibidor de VEGFR tirosina cinasa; que tiene como diana, disminuye y/o inhibe los factores de crecimiento y las citoquinas angiogénicas en la modulación de la angiogénesis normal y patológica. La familia VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) y sus correspondientes tirosina cinasas receptores [VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR) y VEGFR-3 (Flt-4)] representan un papel primordial e indispensable en la regulación de las múltiples facetas de los procesos angiogénicos y linfangiogénicos. Un ejemplo de un inhibidor de VEGFR tirosina cinasa incluye 3-(4-dimetilaminobencilidenil)-2-indolinona. Compuestos que tienen como diana, disminuyen o inhiben la actividad de VEGFR son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben receptor de VEGF tirosina cinasa, inhiben un receptor de VEGF o se unen a VEGF, y son en particular los compuestos, las proteínas o los anticuerpos monoclonales divulgados genéricamente y específicamente en W09835958, p. ej. 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalacina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, p. ej. el succinato, o en W00009495, W00027820, W00059509, W09811223, W00027819 y EP0769947; p. ej. los descritos por M. Prewett y cols en Cancer Research 59

- (1999) 5209-5218, por F. Yuan y cols. in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, dic. 1996, por Z. Zhu y cols. en Cancer Res. 58,1998,3209-3214, y por J. Mordenti y cols. en Toxicologic Pathology, Vol. 27, nº 1, pp 14-21,1999; en W00037502 y W09410202; angiostatina, descrita por M. S. O'Reilly y cols., Cell 79,1994,315-328; endostatina descrita por M. S. O'Reilly y cols., Cell 88,1997,277-285; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptores de VEGF, p. ej. RhuMab (bevacizumab). Por anticuerpo se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos con tal de que exhiban la actividad biológica deseada. Un ejemplo de un inhibidor de VEGF-R2 incluye axitinib.
- 5
- lxiii. un agonista de gonadorrelina, tal como as abarelix, goserrelina, acetato de goserrelina.
- 10
- lxiv. un compuesto que induce procesos de diferenciación celular, tal como ácido retinoico, tocoferol α , γ o β o tocotrienol α , γ o β .
- lxv. un bisfosfonato, incluyendo ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoldrónico.
- 15
- lxvi. un inhibidor de heparanasa que evita la degradación del sulfato de heparano, p. ej. PI-88.
- lxvii. un modificador de respuestas biológicas, preferiblemente alinfoquina o interferones, p. ej. interferón α .
- lxviii. un inhibidor de telomerasa, p. ej. telomestatina.
- lxix. mediadores, tales como inhibidores de catecol-O-metiltransferasa, p. ej. entacapona.
- lxx. ispinesib, perimetrexed (Alimta®), sunitinib (SU11248), dietilestilbestrol (DES), BMS224818 (LEA29Y).
- 20
- lxxi. somatostatina o un análogo de somatostatina, tal como octreotida (Sandostatin® o Sandostatin LAR®).
- lxxii. antagonistas de receptores de hormonas de crecimiento, tales como pegvisomant, filgrastim o pegfilgrastim, o interferón α .
- 25
- El tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos con 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, opcionalmente en combinación con un fármaco anticanceroso, tal como los indicados en la presente memoria, se puede asociar con radioterapia. El tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos con 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, opcionalmente en combinación con un fármaco anticanceroso, puede ser un tratamiento de segunda línea, p. ej. después del tratamiento con otro fármaco anticanceroso.
- 30
- Un fármaco anticanceroso preferido como una segunda sustancia farmacológica en el tratamiento de tumores endocrinos, p. ej., incluye 5-fluorouracilo, dacarbazina, estreptozotocina, un inhibidor de tirosina cinasas receptoras que tiene un espectro de actividad que incluye PDGFR, C-kit y el receptor de VEGF, p. ej. SU011248, antagonistas de receptores de hormonas de crecimiento, tales como pegvisomant, filgrastim o pegfilgrastim, interferón α o somatostatina o un análogo de somatostatina, tal como octreotida.
- 35
- Preferiblemente, una segunda sustancia farmacológica es somatostatina o un análogo de somatostatina, tal como octreotida, vendido bajo el nombre comercial Sandostatin® o Sandostatin LAR®. Fármacos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores que son propensos a ser útiles en combinación con 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, p. ej. propensos a ser útiles según la presente invención, p. ej., incluyen
- mediadores, p. ej. inhibidores, de calcineurina, p. ej. ciclosporina A, FK 506;
 - ascomicinas que tienen propiedades inmunosupresoras, p. ej. ABT-281, ASM981;
 - corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; leflunomida; mizoribina;
 - 40 - ácido micofenólico o una sal; p. ej. micofenolato sódico, de mofetilo;
 - 15-desoxiespergualina o un homólogo, análogo o derivado inmunosupresor de la misma;
 - mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de bcr-abl tirosina cinasa;
 - mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de tirosina cinasas receptoras c-kit;

- mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de tirosina cinasas receptoras de PDGF, p. ej. Gleevec (imatinib);
- mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de p38 MAP,
- mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de tirosina cinasas receptoras de VEGF,
- mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de PKC, p. ej. como los divulgados en W00238561 o W00382859,
5 p. ej. el compuesto del Ejemplo 56 o 70;
- mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de JAK3 cinasa, p. ej. N-bencil-3,4-dihidroxi-benciliden-
cianoacetamida, α -ciano-(3,4-dihidroxi)-N-bencilcinnamamida (Tyrphostin AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804),
[4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-
10 dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-
211, 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo, en forma libre
en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, p. ej. monocitrato (también llamado CP-690,550), o un
compuesto como el divulgado en W02004052359 o W02005066156;
- mediadores, p. ej. agonistas o moduladores de la actividad del receptor de S1P, p. ej. FTY720 opcionalmente
fosforilado o un análogo del mismo, p. ej. 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenil)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol
15 opcionalmente fosforilado o ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-
carboxílico o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- anticuerpos monoclonales inmunosupresores, p. ej., anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, p.
ej., receptor de Blys/BAFF, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80,
CD86, receptor de IL-12, receptor de IL-17, receptor de IL-23 o sus ligandos;
- otros compuestos inmunomoduladores, p. ej. una molécula de unión recombinante que tiene al menos una
porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, p. ej. una porción al menos extracelular de
CTLA4 o un mutante de la misma ligado a una secuencia proteínica no CTLA4, p. ej. CTLA4lg (por ej. denominado
ATCC 68629) o un mutante de la misma, p. ej. LEA29Y;
- mediadores, p. ej. inhibidores, de actividades de moléculas de adhesión, p. ej. antagonistas de LFA-1,
25 antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4,
- mediadores, p. ej. antagonistas, de la actividad de CCR9,
- mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de MIF,
- agentes de 5-aminosalicilato (5-ASA), tales como sulfasalazina, Azulfidine®, Asacol®, Dipentum®, Pentasa®,
Rowasa®, Canasa®, Colazal®, p. ej. fármacos que contienen mesalamina; p. ej. mesalazina en combinación con
30 heparina;
- mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de TNF- α , p. ej., incluyendo anticuerpos que se unen a TNF- α , p. ej.
infliximab (Remicade®), talidomida, lenalidomida,
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) liberadores de óxido nítrico, p. ej. incluyendo fármacos
donantes de NO inhibidores de COX (CINOD);
- fosfodiesterasa, p. ej. mediadores, tales como inhibidores de la actividad de PDE4B,
- mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de caspasa,
- mediadores, p. ej. agonistas, del receptor acoplado a proteína G GPBAR1,
- mediadores, p. ej. inhibidores, de la actividad de ceramida cinasa,
- fármacos antiinflamatorios multifuncionales (MFAID), p. ej. inhibidores de fosfolipasa citosólica A2 (cPLA2), tales
40 como inhibidores de fosfolipasa A2 anclados a la membrana conectados a glicosaminoglicanos;
- antibióticos, tales como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, tetraciclinas, sulfonamidas, tales como
sulfadiazina, sulfisoxazol; sulfonas, tales como dapsona; pleuromutilinas, fluoroquinolonas, p. ej. metronidazol,
quinolonas tales como ciprofloxacina; levofloxacina; probióticos y bacterias comensales, p. ej. Lactobacillus,
Lactobacillus reuteri;

- fármacos antivirales, tales como ribivirina, vidarabina, aciclovir, ganciclovir, zanamivir, fosfato de oseltamivir, famciclovir, atazanavir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina.

Fármacos antiinflamatorios que son propensos a ser útiles en combinación con 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, p. ej. propensos a ser útiles según la presente invención, incluyen, p. ej., agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tiozaprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclocíclico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácidos bifenilcarboxílicos (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib; inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR-1, CCR-2 y CCR-3; agentes reductores del colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestradores (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados de ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato y benza fibrato), y probucol; agentes anticolinérgicos tales como antagonistas muscarínicos (bromuro de ipratropio); otros compuestos tales como teofilina, sulfasalazina y aminosalicilatos, p. ej. ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo, antirreumáticos.

Fármacos antialérgicos que son propensos a ser útiles en combinación con 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, p. ej. propensos a ser útiles según la presente invención, incluyen antihistaminas (antagonistas de histamina H1), p. ej. bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y antiasmáticos no esteroideos tales como agonistas β_2 (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol, salmeterol y pirbuterol), teofilina, cromolina sódica, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrieno (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106.203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno (zileutona, BAY-1005); broncodilatadores, antiasmáticos (estabilizantes de células cebadas).

En cada caso, se dan citas de solicitudes de patente o publicaciones científicas, están comprendidos asimismo sus sales farmacéuticamente aceptables, los correspondientes racematos, diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros así como las correspondientes modificaciones cristalinas de compuestos divulgados anteriormente cuando están presentes, p. ej. solvatos, hidratos y polimorfos, que se divulgan en la presente memoria. Los compuestos usados como ingredientes activos en las combinaciones de la invención se pueden preparar y administrar según se describe en los documentos citados o en la descripción del producto, respectivamente. También está dentro del alcance de esta invención la combinación de más de dos ingredientes activos separados, según se indica anteriormente, es decir una combinación farmacéutica dentro del alcance de esta invención podría incluir tres ingredientes activos o más. Además, ni el primer agente ni el coagente son el ingrediente idéntico.

La estructura de las sustancias farmacológicas identificadas por números de código, nombre genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual de Internet del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, p. ej., Patents International, p. ej., IMS World Publications, o las publicaciones mencionadas anteriormente y posteriormente.

La utilidad de la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para tratar tumores neuroendocrinos pancreáticos que se especifican anteriormente en la presente memoria se puede demostrar in vitro, en métodos de prueba en animales así como en una clínica, por ejemplo según los métodos descritos posteriormente en la presente memoria.

A. In Vitro

A. 1 Actividad antiproliferativa en combinación con otros agentes

Una línea celular, p. ej. la línea A549 resistente a 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina (IC_{50} en el intervalo de nM bajo) frente a las líneas KB-31 y HCT116 resistentes a 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina comparativas (IC_{50} en el intervalo micromolar), se añade a placas de 96 pocillos (1.500 células/pocillo en 100 μ l de medio) y se incuban durante 24 h. Posteriormente, se elabora una serie de doble dilución de cada compuesto (un inhibidor de mTOR distinto de 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina o un agente quimioterapéutico conocido) en tubos separados (partiendo de 8 veces la IC_{50} de cada compuesto) bien solo o bien en combinaciones por pares, y las diluciones se añaden a los pocillos.

A continuación, las células se reincuban durante 3 días. Se realiza tinción con azul de metileno el día 4 y se determina la cantidad de colorante unido (proporcional al número de células supervivientes que se unen al

colorante). Posteriormente se determinan las IC_{50} usando el programa Calcsyn, que proporciona una medida de la interacción, a saber el llamado índice de combinación no exclusiva (CI), donde: $CI \sim 1$ = la interacción es casi aditiva; 0,85-0,9 = ligera sinergia; $< 0,85$ = sinergia. En este ensayo, los inhibidores de mTOR, p. ej. la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, muestran una interesante actividad antiproliferativa en combinación con otro agente quimioterapéutico, p. ej. tales como los definidos anteriormente, p. ej. en combinación con somastatina o un análogo de somastatina.

B. Ensayo in vitro

El estado de fosforilación de marcadores aguas abajo S6 (la inhibición de la actividad de S6K1) se usa como una lectura de salida, que reflejaba el efecto farmacodinámico inmediato del inhibidor de mTOR, p. ej. en el ensayo de p70S6 cinasa 1 (S6K1), véase, p. ej., W02005064343.

La eficacia para carcinoides se puede determinar mediante la medida de cromogranina A que, entre otros, se hipersecreta en células carcinoides, véase, p. ej., Davis y cols, Gynecology & Obstetrics 1973;137:637-644.

C. Estudios in vitro

La 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina es capaz de restaurar la actividad de agentes endocrinos, como inhibidores de estrógenos y/o inhibidores de aromatasas en células que de otro modo son resistentes al tratamiento con agentes endocrinos.

Diversos estudios ha involucrado la actividad aberrante de la Akt cinasa con un mecanismo significativo por el que los tumores de cáncer de mama son insensibles a la terapia endocrina.

D. Pruebas clínicas

En estudios de pruebas clínicas que implican a pacientes que tienen carcinoide o cáncer de células de los islotes pancreáticos, se pueden observar una inhibición de S6K1 y una reducción de cromogranina A cuando se administra bien 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina sola o bien una combinación de Sandostatin LAR® (30 mg al día) y 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina (5 mg al día). La evaluación de la respuesta se puede realizar cada 12 semanas. (Duración del estudio: 6 meses).

Además, se obtienen efectos sinérgicos de tal combinación.

Se investigan estudios clínicos adicionales que usan 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en una cantidad de 5 mg o 10 mg al día (de 5 a 70 mg a la semana) en monoterapia y en una terapia de combinación junto con, p. ej., 30 mg de Sandostatin LAR® al día, p. ej.

Un estudio controlado por placebo, aleatorizado, con doble enmascaramiento, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en 420 pacientes que están recibiendo terapia con Sandostatin LAR® para tumores carcinoides del intestino medio avanzados. Los pacientes continúan la terapia con Sandostatin LAR® de referencia y se aleatorizan para recibir 10 mg/día de 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina o placebo. El criterio de valoración primario es la supervivencia libre de progresión (PFS). Criterios de valoración secundarios incluyen la supervivencia global, síntomas asociados a carcinoide de rubefacción y diarrea, la farmacocinética y la farmacodinámica. Para evaluar la eficacia, se evaluaron el avance y la respuesta mediante los criterios RECIST. Debido a la naturaleza de los tumores neuroendocrinos, todos los pacientes deben tener ecografías CT trifásicas o MRI. Las ecografías se repiten cada dos meses. Objetivo: 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en combinación con Sandostatin LAR® para el tratamiento de tumor del intestino medio progresivo avanzado (tumor carcinoide).

Un estudio controlado por placebo, de grupo único, de 10 mg/día de 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en 100 pacientes con tumores neuroendocrinos (tumor de células de los islotes pancreáticos) avanzados medibles (metastásicos o inextirpables) después del fallo de quimioterapia citotóxica como una monoterapia. La principal meta es determinar el grado de respuesta. Un conjunto de 44 pacientes que recibe tratamiento crónico con Sandostatin LAR® para tumores pancreáticos secretorios también se tiene que tratar con 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, 10 mg al día, además de Sandostatin LAR®.

REIVINDICACIONES

1. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático.
2. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático según la reivindicación 1, en donde los tumores son tumores de células de los islotes pancreáticos, APUDomas, insulinomas, glucagonomas, NET pancreáticos no funcionales, NET pancreáticos asociados con hipercalcemia, gastrinomas, VIPomas, somatostatonomas o GRFomas.
3. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático según la reivindicación 1, en donde los tumores son tumores avanzados después del fallo de la quimioterapia citotóxica como una monoterapia y la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se va a administrar en una dosis de 10 mg/día.
4. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático según la reivindicación 3, en donde el tumor es tumor de células de los islotes pancreáticos.
5. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático según la reivindicación 1, en donde se inhibe el crecimiento del tumor.
6. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático según la reivindicación 1, en donde el tumor se inhibe o se controla.
7. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático según la reivindicación 1, en donde se induce la regresión del tumor.
8. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de la invasividad de un tumor neuroendocrino pancreático.
9. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de la invasividad de un tumor neuroendocrino pancreático según la reivindicación 8, en donde se previene la extensión metastásica o se inhibe el crecimiento de micrometástasis.
10. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 7, o la invasividad de un tumor neuroendocrino según la reivindicación 8, en donde la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático o la invasividad de un tumor neuroendocrino está en una combinación con al menos una segunda sustancia farmacológica.
11. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático o la invasividad de un tumor neuroendocrino pancreático según la reivindicación 10, en donde al menos una segunda sustancia farmacológica es somatostatina o un análogo de somatostatina.
12. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático o la invasividad de un tumor neuroendocrino pancreático según la reivindicación 11, en donde al menos una segunda sustancia farmacológica es octreotida.
13. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático según la reivindicación 3, en donde la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se administra en combinación con octreotida y el tumor es un tumor pancreático secretor.
14. Una composición farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso en un tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos.
15. Una composición farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en combinación con al menos una segunda sustancia farmacológica y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el uso en un tratamiento de un tumor neuroendocrino pancreático según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 7, o la invasividad de un tumor neuroendocrino pancreático.