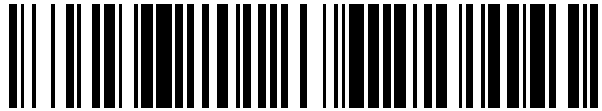


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 755**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2011 E 11784240 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2571358**

54 Título: **Terapia de combinación para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**17.08.2010 US 374343 P**

**21.05.2010 US 347081 P**

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

**05.03.2015**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
Corporation Service Company, 2711 Centreville  
Road, Suite 400  
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**GILMER, TONA M. y  
KUMAR, RAKESH**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 530 755 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

Terapia de combinación para el tratamiento del cáncer

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un método de tratamiento del cáncer en un mamífero y a combinaciones útiles para dicho tratamiento. En particular, el método se refiere a una nueva combinación que comprende el inhibidor dual de EGF-R/erbB-2: N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un inhibidor de MEK: N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, y a métodos para utilizar dichas combinaciones en el tratamiento del cáncer.

**Antecedentes de la invención**

15 Generalmente, el cáncer se produce por una desregulación de los procesos normales que controlan la división celular, la diferenciación celular y la muerte celular apoptótica. La apoptosis (muerte celular programada) juega papeles esenciales en el desarrollo embrionario y en la patogénesis de diversas enfermedades tales como las enfermedades neuronales degenerativas, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Una de las rutas más comúnmente estudiadas, que implica la regulación de la apoptosis por las quinasas, es la señalización celular desde los receptores del factor de crecimiento en la superficie celular hasta el núcleo (Crews and Erikson, Cell, 74:215-17, 1993).

20 Las proteína-tirosina-quinasas (las PTK) catalizan la fosforilación de residuos específicos de tirosilo en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. (A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Suppl., 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401). Se ha demostrado que la activación inapropiada o incontrolada de muchas PTK, esto es la actividad aberrante de la PTK, por ejemplo por sobre-expresión o mutación, produce un crecimiento celular incontrolado.

25 La actividad aberrante de las proteína-tirosina-quinasas (PTK) ha sido implicada en una serie de trastornos que incluyen psoriasis, artritis reumatoide, bronquitis, así como el cáncer. El desarrollo de tratamientos eficaces para dichos trastornos es una empresa constante y en avance en el campo médico. La familia ErbB de las PTK, que incluye ErbB-2, EGFR, ErbB-3 y ErbB-4, es un grupo de las PTK que ha atraído el interés como objetivo terapéutico. Actualmente, es de especial interés, el papel de la familia ErbB de las PTK en los trastornos hiperproliferativos, particularmente en los tumores malignos humanos. Por ejemplo, una actividad de EGFR elevada ha sido implicada en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, en el cáncer de vejiga, y en el cáncer de cabeza y cuello. Además, el aumento de la actividad de ErbB-2 ha sido implicado en los cánceres de mama, de ovarios, gástrico y pancreático. Hay informes de una sobreexpresión de HRG y/o HER3 en numerosos cánceres, incluyendo tumores gástricos, ováricos, de próstata, de vejiga y de mama y se asocia con un mal pronóstico (B.Tanner, J Clin Oncol. 2006, 24(26): 4317-23; M. Hayashi, Clin. Cancer Res. 2008, 14(23): 7843-9; H. Kaya, Eur J Gynaecol Oncol. 2008; 29(4): 350-6). Por consiguiente, la inhibición de la familia ErbB de las PTK debería proporcionar un tratamiento para los trastornos caracterizados por la actividad aberrante de la familia ErbB de las PTK. El papel biológico de la familia ErbB de las PTK y su implicación en diferentes enfermedades es tratado, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 5.773.476; Solicitud internacional de patente WO 99/35146; M.C. Hung et al., Seminars in Oncology, 26: 4, Suppl. 12 (August) 1999, 51-59; Ullrich et al., Cell, 61: 203-212, April 20, 1990; Modjtahedi et al, Int'l. J. of Oncology, 13: 335-342, 1998; y J.R. Woodburn, Pharmacol. Ther., 82: 2-3, 241-250, 1999, se acepta en general que los inhibidores de las quinasas de la familia ErbB serán útiles para el tratamiento de dichos cánceres u otras enfermedades asociadas con las quinasas de la familia ErbB.

45 Se sabe que la quinasa, proteína-quinasa activada por mitógeno (MAP)/quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), (de aquí en adelante denominada MEK) está implicada en la regulación de la proliferación celular como una quinasa que media en la ruta de transducción de señales Raf-MEK-ERK, y la familia Raf (B-Raf, C-Raf etc.) activa la familia MEK (MEK-1, MEK-2 etc.) y la familia MEK activa la familia ERK (ERK-1 y ERK-2).

Frecuentemente se ha observado la activación de la ruta de transducción de señales Raf-MEK-ERK en el cáncer, particularmente cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama y similares.

50 En adición, puesto que las señales producidas por las moléculas señales tales como el factor de crecimiento, las citoquinas y similares convergen para la activación de MEK-ERK, los inhibidores de estas funciones se considera que reprimen más eficazmente la transducción de señales Raf-MEK-ERK que la represión de la función de las quinasas aguas arriba tales como RTK, Ras, y Raf.

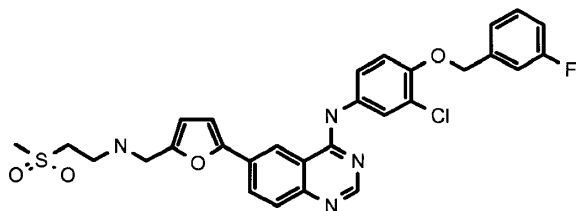
55 Por otra parte, se sabe también que un compuesto que tiene actividad inhibitoria de MEK induce de modo efectivo la inhibición de la actividad de ERK1/2 y la represión de la proliferación celular (The Journal of Biological Chemistry, vol. 276, No. 4, pp. 2686-2692, 2001), y se espera que el compuesto muestre efectos sobre enfermedades causadas por la proliferación celular no deseada, tales como la génesis de un tumor y/o cáncer.

Sería útil disponer de una nueva terapia que proporcione un tratamiento más eficaz y/o mejorado de un individuo que sufre los efectos del cáncer.

### COMPENDIO DE LA INVENCION

Una realización de esta invención proporciona una combinación que comprende:

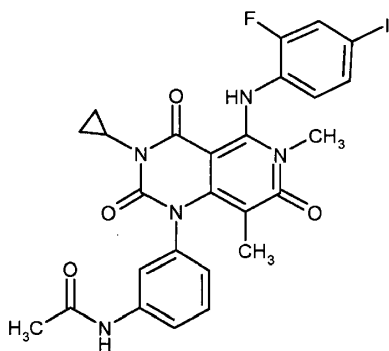
- 5 (i) un compuesto de la estructura (I):



(I)

o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y

- (ii) un compuesto de la estructura (II):



(II)

- 10 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Una realización de esta invención proporciona un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesite que comprende la administración *in vivo* a dicho ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetil sulfóxido.

Una realización de esta invención proporciona un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesite que comprende la administración *in vivo* a dicho ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetil sulfóxido, en donde la combinación se administra dentro de un período especificado, y en donde la combinación se administra durante un tiempo determinado.

Una realización de esta invención proporciona un método de tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesite que comprende la administración *in vivo* a dicho ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetilsulfóxido, en donde los compuestos de la combinación se administran secuencialmente.

**Breve descripción de los dibujos**

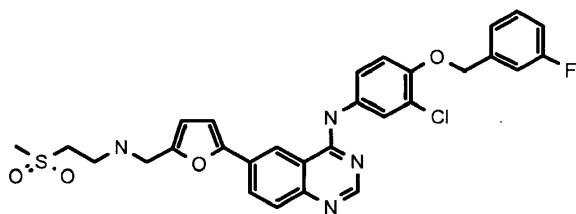
Figura - 1. La Figura 1 representa las curvas dosis-respuesta de la inhibición del crecimiento celular 72 horas post-tratamiento de células HCC1954, MDA-MB-175VII, CHL-1 y BFTC-905 con Compuesto A, Compuesto B o la combinación de Compuesto A y Compuesto B en una relación molar de 10 a 1.

- 5 Figura - 2 La Figura 2 representa las curvas dosis-respuesta de la inhibición del crecimiento celular (A) y de la inducción de la apoptosis (B) en células BT474 y BT474-J4 determinada 72 y 48 horas post-tratamiento con Compuesto A, Compuesto B o la combinación de Compuesto A y Compuesto B en una relación molar de 2 a 1 respectivamente.

**Descripción detallada de la invención**

- 10 La presente invención se refiere a combinaciones que presentan actividad antiproliferativa. Convenientemente, el método se refiere a métodos de tratamiento del cáncer mediante la co-administración de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente la sal ditosilato monohidrato, (de aquí en adelante Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente la sal ditosilato monohidrato,

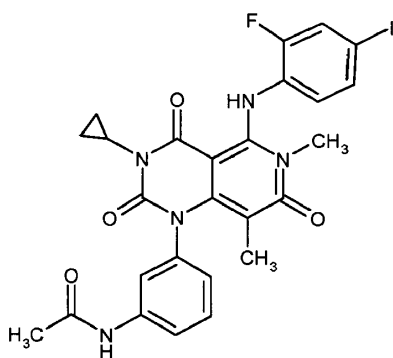
cuyo compuesto se representa por la estructura I:



(I);

- 20 y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente el solvato de dimetilsulfóxido, (de aquí en adelante Compuesto B o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente el solvato de dimetilsulfóxido,

cuyo compuesto se representa por la estructura II:



(II)).

- 25 El Compuesto A se describe y se reivindica, junto con los solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como útil en tanto que inhibidor de la actividad de EGF-R/erbB-2, particularmente en el tratamiento del cáncer, en la solicitud internacional N° PCT/EP99/00048, con una fecha de presentación internacional de 8 de enero de 1999, publicación internacional N° WO 99/35146 y una fecha de publicación internacional de 15 de julio de 1999. El Compuesto A es el compuesto del ejemplo 29. El Compuesto A se puede preparar como se describe en la solicitud internacional N° PCT/EP99/00048.

- 30 Convenientemente, el Compuesto A está en la forma de una sal ditosilato monohidrato. Esta forma de sal puede ser preparada por los expertos en la técnica a partir de la descripción de la solicitud internacional N° PCT/US01/20706, con una fecha de presentación internacional de 28 de junio de 2001, publicación internacional N° WO 02/02552 y una fecha de publicación internacional de 10 de enero de 2002, véase en particular el ejemplo 10.

- 35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas que contienen el Compuesto A como único ingrediente activo se preparan como se describe en la solicitud internacional N° PCT/US2006/014447, con una fecha de presentación internacional de 18 de abril de 2006, publicación internacional N° WO 06/113649 y una fecha de publicación internacional de 26 de octubre de 2006, véase en particular la formulación en la Tabla 3.

El Compuesto A se vende comercialmente como la sal ditosilato monohidrato y se conoce por el nombre genérico de lapatinib y los nombres registrados de Tykerb® y Tyverb®.

El Compuesto B se describe y se reivindica, junto con las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, como útil en tanto que inhibidor de la actividad de MEK, particularmente en el tratamiento del cáncer, en la solicitud internacional N° PCT/JP2005/011082, con una fecha de presentación internacional de 10 de junio de 2005; publicación internacional N° WO 2005/121142 y fecha de publicación internacional de 22 de diciembre de 2005. El Compuesto B es el compuesto del ejemplo 4-1. El Compuesto B se puede preparar como se describe en la solicitud internacional N° PCT/JP2005/011082. El Compuesto B se puede preparar como se describe en la publicación de la patente de Estados Unidos N° US 2006/0014768, publicada el 19 de enero de 2006.

Convenientemente, el Compuesto B está en la forma de un solvato de dimetilsulfóxido. Convenientemente, el Compuesto B está en la forma de una sal de sodio. Convenientemente, el Compuesto B está en la forma de un solvato seleccionado de: hidrato, ácido acético, etanol, nitrometano, clorobenceno, 1-pentanol, alcohol isopropílico, etilenglicol y 3-metil-1-butanol. Estas formas de solvatos y sales pueden ser preparadas por los expertos en la técnica a partir de la descripción de la solicitud internacional N° PCT/JP2005/011082 o de la publicación de la patente de Estados Unidos n° US 2006/0014768.

La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de las combinaciones de la invención tiene ventajas sobre los componentes individuales porque las combinaciones proporcionarán una o más de las siguientes propiedades mejoradas en comparación con la administración individual de una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente: i) un mayor efecto anticáncer que el agente individual más activo, ii) actividad anticáncer sinérgica o altamente sinérgica, iii) un protocolo de dosificación que proporciona un aumento de la actividad anticáncer con reducción del perfil de efectos secundarios, iv) una reducción del perfil de efectos tóxicos, v) un aumento de la ventana terapéutica, vi) un aumento de la biodisponibilidad de uno o ambos compuestos componentes, o vii) un aumento de la apoptosis en relación con los componentes individuales.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden ser capaces de otro modo de existir como dos enantiómeros. Por consiguiente, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. También, se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros están incluidos dentro del alcance del Compuesto A, y los hidratos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y del Compuesto B, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de la invención pueden formar un solvato que se sobreentiende que es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, el Compuesto A o una de sus sales y/o el Compuesto B o una de sus sales) y un disolvente. Estos disolventes, para los fines de la invención, no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, metanol, dimetilsulfóxido, etanol y ácido acético. Convenientemente el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Convenientemente el disolvente usado es agua.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son preparadas fácilmente por los expertos en la técnica.

También se contempla en la presente memoria un método de tratamiento del cáncer que utiliza una combinación de la invención donde el Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o el Compuesto B o una de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se administran como pro-fármacos. Los pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son preparados fácilmente por los expertos en la técnica.

Cuando se refiere a un protocolo de dosificación, el término "día", "al día" y similares, se refiere a un tiempo dentro de un día natural que empieza a medianoche y termina en la siguiente medianoche.

Por el término "tratamiento" y los derivados del mismo, como se usa en la presente memoria, se entiende terapia terapéutica. En referencia a una enfermedad particular, tratamiento significa: (1) mejorar o prevenir la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (2) interferir con (a) uno o más puntos de la cascada biológica que lleva o es responsable de la enfermedad o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (3) aliviar uno o más de los síntomas, efectos o efectos secundarios asociados con la enfermedad o su tratamiento, o (4) retrasar la progresión de la enfermedad o de una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad. Por lo tanto, se contempla también la terapia profiláctica. Los expertos en la materia apreciarán que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una enfermedad o manifestación biológica de la misma, o para retrasar la aparición de tal enfermedad o manifestación biológica de la misma. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando un sujeto se considera que tiene alto riesgo de desarrollar cáncer, tal como cuando un sujeto tiene una fuerte historia familiar de cáncer o cuando un sujeto ha sido expuesto a un carcinógeno.

Como se usa en esta memoria, la expresión "cantidad eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada, por ejemplo, por un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, cuando se compara con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una reducción en el ritmo de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión incluye también dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Por el término "combinación" y sus derivados, como se usa en la presente memoria, se quiere decir o administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y del Compuesto B o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran muy próximos en el tiempo, uno a otro. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo un compuesto se puede administrar por vía tópica y el otro compuesto se puede administrar por vía oral. Convenientemente, ambos compuestos se administran oralmente.

Por el término "kit de combinación" como se usa en la presente memoria, se quiere decir la composición o composiciones farmacéuticas que se usan para administrar el Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto B, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, según la invención. Cuando se administran ambos compuestos simultáneamente, el kit de combinación puede contener el Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto B, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en una única composición farmacéutica, tal como un comprimido, o en composiciones farmacéuticas separadas. Cuando no se administran los compuestos simultáneamente, el kit de combinación contiene el Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto B, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en composiciones farmacéuticas separadas. El kit de combinación puede comprender el Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto B, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en composiciones farmacéuticas separadas en un único paquete o en composiciones farmacéuticas separadas en paquetes separados.

En un aspecto se proporciona un kit de combinación que comprende los componentes:

Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

Compuesto B, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la invención el kit de combinación comprende los siguientes componentes:

Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

Compuesto B, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable,

en donde los componentes se proporcionan en una forma que es adecuada para la administración secuencial, separada y/o simultánea.

En una realización el kit de combinación comprende:

un primer envase que comprende el Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

un segundo envase que comprende el Compuesto B, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y medios de envasado para contener dichos primero y segundo envases.

El "kit de combinación" también puede ir provisto de instrucciones, tales como instrucciones de dosificación y administración. Dichas instrucciones de dosificación y administración pueden ser del tipo de las que se proporcionan a un doctor, por ejemplo mediante una etiqueta del fármaco, o pueden ser del tipo de las que proporciona un doctor, tales como instrucciones al paciente.

A menos que se defina otra cosa, en todos los protocolos de dosificación descritos en la presente memoria, el régimen de compuestos administrados no tiene que comenzar con el inicio del tratamiento y terminar con el fin del tratamiento, solamente es necesario que el número de días consecutivos en los que se administran ambos compuestos y el número opcional de días consecutivos en los que se administra solamente uno de los compuestos,

o el protocolo de dosificación indicado - incluyendo la cantidad de compuesto administrado, tenga lugar en algún punto durante el curso del tratamiento.

Como se usa en la presente memoria el término "Compuesto A<sup>2n</sup>" significa --Compuesto A, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables--.

- 5 Como se usa en la presente memoria el término "Compuesto B<sup>2n</sup>" significa --Compuesto B, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables--.

El término "dosis de choque" como se usa en la presente memoria se debe entender que significa una dosis única o un régimen de corta duración de Compuesto A o de Compuesto B que tiene una dosis más alta que la dosis de mantenimiento administrada al sujeto para aumentar rápidamente el nivel de concentración en sangre del fármaco. Convenientemente, un régimen de corta duración para uso en esta memoria variará de: 1 a 14 días; convenientemente de 1 a 7 días; convenientemente de 1 a 3 días; convenientemente durante tres días; convenientemente durante dos días; convenientemente durante un día. En algunas realizaciones, la "dosis de choque" puede aumentar la concentración del fármaco en sangre hasta un nivel terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la "dosis de choque" puede aumentar la concentración del fármaco en sangre hasta un nivel terapéuticamente eficaz en conjunción con una dosis de mantenimiento del fármaco. La "dosis de choque" se puede administrar una vez al día, o más de una vez al día (p. ej., hasta 4 veces al día). Convenientemente la "dosis de choque" se administrará una vez al día. Convenientemente, la dosis de choque será una cantidad de 2 a 100 veces la dosis de mantenimiento; convenientemente de 2 a 10 veces; convenientemente de 2 a 5 veces; convenientemente 2 veces; convenientemente 3 veces; convenientemente 4 veces; convenientemente 5 veces. Convenientemente, la dosis de choque se administrará durante 1 a 7 días; convenientemente de 1 a 5 días; convenientemente de 1 a 3 días; convenientemente durante 1 día; convenientemente durante 2 días; convenientemente durante 3 días, seguido por un protocolo de dosis de mantenimiento.

El término "dosis de mantenimiento" como se usa en la presente memoria se debe entender que significa una dosis que se administra seriamente (por ejemplo, al menos dos veces), y que se pretende o bien que aumente lentamente los niveles de concentración en sangre del compuesto hasta un nivel terapéuticamente eficaz, o bien que mantenga dicho nivel terapéuticamente eficaz. La dosis de mantenimiento en general se administra una vez al día y la dosis diaria de la dosis de mantenimiento es inferior a la dosis diaria total de la dosis de choque.

Convenientemente, las combinaciones de esta invención se administran dentro de un "período especificado".

Por el término "período especificado" y sus derivados, como se usa en la presente memoria, se quiere indicar el intervalo de tiempo entre la administración de uno de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> y el otro de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup>. A menos que se defina otra cosa, el período especificado puede incluir la administración simultánea. Cuando ambos compuestos de la invención se administran una vez al día, el período especificado se refiere al tiempo de la administración de Compuesto A<sup>2</sup> y Compuesto B<sup>2</sup> durante un único día. Cuando uno o ambos compuestos de la invención se administran más de una vez al día, el período especificado se calcula en base a la primera administración de cada compuesto en un día específico. Todas las administraciones de un compuesto de la invención que son posteriores a la primera durante un día específico no se toman en consideración cuando se calcula el período específico.

Convenientemente, si se administran los compuestos dentro de un "período especificado" y no se administran simultáneamente, se administran ambos en menos de aproximadamente 24 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 24 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 12 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 12 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 11 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 11 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 10 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 10 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 9 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 9 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 8 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 8 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 7 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 7 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 6 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 6 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 5 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 5 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 4 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 4 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 3 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 3 horas; convenientemente serán administrados en menos de aproximadamente 2 horas entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 2 horas; convenientemente serán administrados ambos en menos de aproximadamente 1 hora entre uno y otro - en este caso, el período especificado será aproximadamente 1 hora. Como se usa en la presente memoria, la administración de Compuesto A<sup>2</sup> y Compuesto B<sup>2</sup> en menos de aproximadamente 45 minutos de separación se considera administración simultánea.

Convenientemente, cuando la combinación de la invención se administra durante un "período especificado", los compuestos serán co-administrados "durante un tiempo determinado" o una "duración de tiempo".

5 Por el término "duración de tiempo" y sus derivados, como se usa en la presente memoria se indica que ambos compuestos de la invención se administran dentro de un "período especificado" durante un número indicado de días consecutivos, opcionalmente seguidos por un número de días consecutivos en los que solamente se administra uno de los compuestos.

Información sobre la administración en un "período especificado":

10 Convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 1 día - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 1 día; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 2 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 2 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 3 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 3 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 5 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 5 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 7 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 7 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 14 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 14 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 30 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 30 días; Cuando, durante el tratamiento, ambos compuestos son administrados dentro de un período especificado durante más de 30 días, se considera el tratamiento como tratamiento crónico y continuará hasta que lo altere algún suceso que, tal como una reevaluación del estado del cáncer o un cambio en la condición del paciente, justifique una modificación del protocolo.

Más información sobre la administración en un "período especificado":

30 Convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 1 día, seguido por la administración del Compuesto A solo durante al menos 1 día - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 2 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 1 día, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 2 días - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 3 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 1 día, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 3 días - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 4 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 1 día, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 4 días - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 5 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 1 día, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 5 días - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 6 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 1 día, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 6 días - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 7 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 1 día, seguido por la administración del Compuesto A solo durante al menos 7 días - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 8 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 2 días consecutivos, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 1 día - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 3 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 2 días consecutivos, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 2 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 4 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 2 días consecutivos, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 3 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 5 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 2 días consecutivos, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 2 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 6 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 2 días consecutivos, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 5 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 7 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 2 días consecutivos, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al menos 6 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 8 días; convenientemente, durante el tratamiento, ambos compuestos serán administrados dentro de un período especificado durante al menos 2 días consecutivos, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> solo durante al









Convenientemente, durante el tratamiento, el Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> serán administrados dentro de un período especificado durante 3 días a lo largo de un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días se administrará el Compuesto B<sup>2</sup> solo. Convenientemente, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o durante 14 días; convenientemente durante 4 ciclos o 28 días; convenientemente para administración continua.

5 Convenientemente, durante el tratamiento, el Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> serán administrados dentro de un período especificado durante 2 días a lo largo de un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días se administrará el Compuesto A<sup>2</sup> solo. Convenientemente, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o durante 14 días; convenientemente durante 4 ciclos o 28 días; convenientemente para administración continua.

10 Convenientemente, durante el tratamiento, el Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> serán administrados dentro de un período especificado durante 2 días a lo largo de un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días se administrará el Compuesto B<sup>2</sup> solo. Convenientemente, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o durante 14 días; convenientemente durante 4 ciclos o 28 días; convenientemente para administración continua.

15 Convenientemente, durante el tratamiento, el Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> serán administrados dentro de un período especificado durante 1 día durante un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días se administrará el Compuesto A<sup>2</sup> solo. Convenientemente, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o durante 14 días; convenientemente durante 4 ciclos o 28 días; convenientemente para administración continua.

20 Convenientemente, durante el tratamiento, el Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> serán administrados dentro de un período especificado durante 1 día durante un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días se administrará el Compuesto B<sup>2</sup> solo. Convenientemente, este protocolo de 7 días se repite durante 2 ciclos o durante 14 días; convenientemente durante 4 ciclos o 28 días; convenientemente para administración continua.

Convenientemente, durante el tratamiento, el Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> serán administrados dentro de un período especificado durante 1 a 5 días a lo largo de un período de 14 días, y durante los otros días del período de 14 días se administrará el Compuesto A<sup>2</sup> solo. Convenientemente, este protocolo de 14 días se repite durante 2 ciclos o durante 28 días; convenientemente para administración continua.

25 Convenientemente, durante el tratamiento, el Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> serán administrados dentro de un período especificado durante 1 a 5 días a lo largo de un período de 14 días, y durante los otros días del período de 14 días se administrará el Compuesto B<sup>2</sup> solo. Convenientemente, este protocolo de 14 días se repite durante 2 ciclos o durante 28 días; convenientemente para administración continua.

30 De modo adecuado, si los compuestos no se administran durante un "período especificado", se administran secuencialmente. El término "administración secuencial", y sus derivados, como se usa en la presente memoria significa que uno de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> se administra durante 1 o más días consecutivos y el otro de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> se administra posteriormente durante 1 o más días consecutivos. A menos que se defina otra cosa, la "administración secuencial" y en todos los protocolos de dosificación descritos en la presente memoria, no tiene que comenzar con el inicio del tratamiento y terminar con el fin del tratamiento, solamente es necesario que la administración de uno de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> seguido por la administración del otro de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup>, o el protocolo de dosificación indicado, tenga lugar en algún punto durante el tratamiento. También, se contempla en esta memoria un descanso de fármaco utilizado entre la administración secuencial de uno de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> y el otro de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup>. Como se usa en la presente memoria, un descanso de fármaco es un período de días después de la administración secuencial de uno de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> y antes de la administración del otro de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> donde no se administra ni Compuesto A<sup>2</sup> ni Compuesto B<sup>2</sup>. De modo adecuado el descanso de fármaco será un período de días seleccionado de: 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días y 14 días.

Información sobre la administración secuencial:

45 De modo adecuado, se administra uno de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> durante 1 a 30 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco opcional, seguido por la administración del otro de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> durante 1 a 30 días consecutivos. Convenientemente, se administra uno de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> durante 1 a 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco opcional, seguido por la administración del otro de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> durante 1 a 21 días consecutivos. Convenientemente, se administra uno de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> durante 1 a 14 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del otro de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> durante 1 a 14 días consecutivos. Convenientemente, se administra uno de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> durante 2 a 14 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 2 a 7 días, seguido por la administración del otro de los compuestos A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> durante 2 a 7 días consecutivos.

55 Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se administrará en primer lugar en la secuencia, seguido por un descanso de fármaco opcional, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup>. Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se administra durante 1 a 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco opcional, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> durante 1 a 21 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> durante 3 a 21 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se

administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 3 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> durante 3 a 21 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se administra durante 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco opcional, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> durante 14 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se administra durante 14 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> durante 14 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se administra durante 7 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 3 a 10 días, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> durante 7 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 3 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> durante 7 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 3 a 10 días, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> durante 3 días consecutivos.

Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administrará en primer lugar en la secuencia, seguido por un descanso de fármaco opcional, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup>. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administra durante 1 a 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco opcional, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup> durante 1 a 21 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup> durante 3 a 21 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administra durante 3 a 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 3 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup> durante 3 a 21 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administra durante 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco opcional, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup> durante 14 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administra durante 14 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 1 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup> durante 14 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administra durante 7 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 3 a 10 días, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup> durante 7 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 3 a 14 días, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup> durante 7 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco de 3 a 10 días, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup> durante 3 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administra durante 7 días consecutivos, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup> durante 1 día. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> se administra durante 6 días consecutivos, seguido por la administración del Compuesto B<sup>2</sup> durante 1 día. Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se administra durante 1 día, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> durante 7 días consecutivos. Convenientemente, el Compuesto B<sup>2</sup> se administra durante 1 día, seguido por la administración del Compuesto A<sup>2</sup> durante 6 días consecutivos.

Se entiende que una administración en un "período especificado" y una administración "secuencial" pueden ir seguidas por uno o más ciclos de administración repetida o pueden ir seguidas por un protocolo de dosificación alterna, y un descanso de fármaco puede preceder al protocolo de dosificación repetida o de dosificación alterna.

Convenientemente, la cantidad de Compuesto A<sup>2</sup> administrada como parte de la combinación según la presente invención será una cantidad seleccionada de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.500 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.250 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1.250 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 1.250 mg; convenientemente, la cantidad será 250 mg, convenientemente, la cantidad será 500 mg, convenientemente, la cantidad será 750 mg, convenientemente, la cantidad será 1.000 mg, convenientemente, la cantidad será 1.250 mg; convenientemente, la cantidad será 1.500 mg. Por consiguiente, la cantidad de Compuesto A<sup>2</sup> administrada como parte de la combinación según la presente invención será una cantidad seleccionada de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1.500 mg; Por ejemplo, la cantidad de Compuesto A<sup>2</sup> administrada como parte de la combinación según la presente invención se selecciona convenientemente de 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1.000 mg, 1.250 mg y 1.500 mg. Convenientemente, la cantidad seleccionada de Compuesto A<sup>2</sup> se administra 1 a 4 veces al día, en uno o más comprimidos. Convenientemente, la cantidad seleccionada de Compuesto A<sup>2</sup> se administra dos veces al día, en uno o más comprimidos. Convenientemente, la cantidad seleccionada de Compuesto A<sup>2</sup> se administra una vez al día, en uno o más comprimidos. Convenientemente, la administración de Compuesto A<sup>2</sup> empezará como una dosis de choque. Convenientemente, la dosis de choque será una cantidad de 2 a 100 veces la dosis de mantenimiento; convenientemente de 2 a 10 veces; convenientemente de 2 a 5 veces; convenientemente 2 veces; convenientemente 3 veces; convenientemente 4 veces; convenientemente 5 veces. Convenientemente, la dosis de choque se administrará de 1 a 7 días; convenientemente de 1 a 5 días; convenientemente de 1 a 3 días; convenientemente durante 1 día; convenientemente durante 2 días; convenientemente durante 3 días, seguido por un protocolo de dosis de mantenimiento.

Convenientemente, la cantidad de Compuesto B<sup>2</sup> administrada como parte de la combinación según la presente invención será una cantidad seleccionada de aproximadamente 0,125 mg a aproximadamente 10 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 9 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 8 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 8 mg;

convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 7 mg; convenientemente, la cantidad será aproximadamente 5 mg. Por consiguiente, la cantidad de Compuesto A administrada como parte de la combinación según la presente invención será una cantidad seleccionada de aproximadamente 0,125 mg a aproximadamente 10 mg. Por ejemplo, la cantidad de Compuesto B<sup>2</sup> administrada como parte de la combinación según la presente invención puede ser 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 5,5 mg, 6 mg, 6,5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 8 mg, 8,5 mg, 9 mg, 9,5 mg, 10 mg. Convenientemente, la cantidad seleccionada de Compuesto B<sup>2</sup> se administra 1 a 4 veces al día. Convenientemente, la cantidad seleccionada de Compuesto B<sup>2</sup> se administra dos veces al día. Convenientemente, la cantidad seleccionada de Compuesto B<sup>2</sup> se administra una vez al día. Convenientemente, la administración de Compuesto B<sup>2</sup> empezará como una dosis de choque. Convenientemente, la dosis de choque será una cantidad de 2 a 100 veces la dosis de mantenimiento; convenientemente de 2 a 10 veces; convenientemente de 2 a 5 veces; convenientemente 2 veces; convenientemente 3 veces; convenientemente 4 veces; convenientemente 5 veces. Convenientemente, la dosis de choque se administrará de 1 a 7 días; convenientemente de 1 a 5 días; convenientemente de 1 a 3 días; convenientemente durante 1 día; convenientemente durante 2 días; convenientemente durante 3 días, seguido por un protocolo de dosis de mantenimiento.

Como se usa en la presente memoria, todas las cantidades especificadas para el Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> se indican como la cantidad administrada de compuesto libre o sin formar sales ni solvatos, por dosis.

El método de la presente invención se puede emplear también con otros métodos terapéuticos de tratamiento del cáncer.

Aunque es posible que, para uso en terapia, se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces de las combinaciones de la presente invención como la materia prima, es preferible presentar las combinaciones como una composición o composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen el Compuesto A<sup>2</sup> y/o el Compuesto B<sup>2</sup>, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las combinaciones de la presente invención son como se han descrito anteriormente. El excipiente o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, ser capaces de formulación farmacéutica, y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona también un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar el Compuesto A<sup>2</sup> y/o el Compuesto B<sup>2</sup> con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Como se ha indicado antes, los elementos de la combinación farmacéutica utilizados se pueden presentar en composiciones farmacéuticas separadas o se pueden formular juntos en una formulación farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Como es sabido por los expertos en la técnica, la cantidad de ingrediente activo por dosis dependerá de la enfermedad a tratar, de la vía de administración y de la edad, peso y condición del paciente. Las formulaciones en dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de ésta, de un ingrediente activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

El Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> se pueden administrar por cualquier vía apropiada. Las vías adecuadas incluyen las vías oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal, y epidural). Se podrá apreciar que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor de la combinación y el cáncer a tratar. Se podrá apreciar también que cada uno de los agentes administrados se puede administrar por la misma o diferentes vías y que el Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> se pueden formular juntos en una composición/formulación farmacéutica. Convenientemente, el Compuesto A<sup>2</sup> y el Compuesto B<sup>2</sup> se administran en composiciones farmacéuticas separadas.

Los compuestos o combinaciones de la presente invención se incorporan en formas farmacéuticas convenientes tales como cápsulas, comprimidos, o preparaciones inyectables. Se emplean excipientes farmacéuticos sólidos o líquidos. Los excipientes sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato cálcico dihidrato, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los excipientes líquidos comprenden jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. Similarmente, el excipiente puede incluir un material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de excipiente sólido varía ampliamente pero, preferiblemente, será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará convenientemente en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Debe apreciarse que además de los ingredientes mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que guarden relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

5 Como se ha indicado, se administran a un ser humano cantidades terapéuticamente eficaces de las combinaciones de la invención (Compuesto A<sup>2</sup> en combinación con Compuesto B<sup>2</sup>). Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz de los agentes administrados de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la enfermedad precisa que requiere tratamiento, la gravedad de la enfermedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración. En última instancia, la cantidad terapéuticamente eficaz queda a la discreción del médico que atiende al paciente.

10 Las combinaciones de la invención se ensayan en cuanto a eficacia, propiedades ventajosas y sinérgicas generalmente según procedimientos conocidos.

Convenientemente, las combinaciones de la invención se ensayan en cuanto a eficacia, propiedades ventajosas y sinérgicas generalmente según los siguientes ensayos de proliferación y apoptosis celular en la combinación.

15 **Inhibición del crecimiento celular in vitro por el Compuesto A, el Compuesto B y la combinación de los mismos en líneas celulares tumorales**

**Métodos:**

**Líneas celulares y condiciones de crecimiento**

20 Se cultivaron líneas celulares de tumores humanos procedentes de cáncer de mama, AU565, BT474, COLO824, HCC1419, HCC1954, HCC2218, JIMT1, MDA-MB-175VII, MDA-MB-453, SK-BR-3 y SUM149, cáncer colorrectal, LS174T, NCI-H508, NCI-H747, SW403 y T84, melanoma, A375S2, CHL-1 y SK-MEL-5; cáncer pancreático, Capan-1, HPAF-11 y SUIT2, y cáncer de vejiga, 647V, BF7C-905 y SW780, en medio RPMI 1640 que contenía FBS al 10 %; la línea BT-474-J4, una línea celular de cáncer de mama con resistencia adquirida frente al Compuesto A se cultivó en medio RPMI 1640 que contenía FBS al 10% y Compuesto A 1 μM. La línea KPL4 de cáncer de mama se cultivó en DMEM que contenía FBS al 5 %. Se mantuvieron todas las líneas en un incubador humidificador a 37 °C en 95 % de aire y 5 % de CO<sub>2</sub>. JIMT-1 es una línea celular procedente de un tumor de un paciente con cáncer de mama resistente a trastuzumab (Tanner et al, Mol Cancer Ther 2004;3:1585-92). BT-474-J4 es un clon celular único derivado de un cultivo de células BT-474 que fueron seleccionadas para crecer en presencia del Compuesto A a una concentración 3 μM.

**Ensayo de inhibición del crecimiento celular y análisis de los datos de la combinación.**

30 Se cultivaron todas las células durante un mínimo de 72 horas antes de extender las células en placas. Se sembraron las células en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos (NUNC 136102) con medio RPMI que contenía FBS al 10 % para todas las líneas celulares a 2.000 células por pocillo excepto la línea KPL4, que fue sembrada en placas con DMEM que contenía FBS al 5 % a 500 células por pocillo. Aproximadamente 24 horas después de ponerlas en placas, se expusieron las células a diez diluciones seriadas al doble o al triple del compuesto o de la combinación de los dos agentes en una relación constante molar a molar de 10:1 de Compuesto A a Compuesto B en medio RPMI conteniendo FBS al 10 % o DMEM conteniendo FBS al 5 % a 500 células por pocillo para KPL4. Se incubaron las células en presencia de los compuestos durante 3 días. Se determinaron los niveles de ATP añadiendo el reactivo de titulación de células Glo® (Promega) según el protocolo del fabricante. En resumen, se añadió el reactivo de titulación de células Glo® a cada placa, se incubó durante 20 minutos y después se leyó la señal luminiscente en un lector de placas SpectraMax L con un tiempo de integración de 0,5 segundos.

45 Se estimó la inhibición del crecimiento celular después de tratamiento con un compuesto o con una combinación de compuestos durante tres días y comparando la señal con las células tratadas con vehículo (DMSO). El crecimiento celular se calculó con respecto a los pocillos control tratados con vehículo (DMSO). Se interpoló la concentración del compuesto que inhibe el 50 % del crecimiento de las células control (IC<sub>50</sub>) utilizando regresión no lineal con la ecuación,  $y = (A + (B - A) / (1 + (C/x)^D))$ , donde A es la respuesta mínima (y<sub>min</sub>), B es la respuesta máxima (y<sub>max</sub>), C es el punto de inflexión de la curva (EC<sub>50</sub>) y D es el coeficiente de Hill.

50 Los efectos de la combinación sobre la potencia se evaluaron utilizando el Índice de Combinación (CI) que se calculó con los valores IC<sub>50</sub> retro-interpolados y la ecuación mutuamente no exclusiva derivada por Chou and Talalay (Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul 1984;22:27-55):

$$CI = Da/IC_{50}(a) + Db/IC_{50}(b) + (Da \times Db)/(IC_{50}(a) \times IC_{50}(b))$$

donde IC<sub>50</sub>(a) es el valor de IC<sub>50</sub> del inhibidor A; IC<sub>50</sub>(b) es el valor de IC<sub>50</sub> para el inhibidor B; Da es la concentración del inhibidor A en combinación con el inhibidor B que inhibe el 50 % del crecimiento celular; y Db es la concentración del inhibidor B en combinación con el inhibidor A que inhibe el 50 % del crecimiento celular. En general, un valor CI

<0,9, entre 0,9 y 1,1, o >1,1 indica sinergia, aditividad y antagonismo, respectivamente. En general, cuanto más pequeño es el valor de CI, más grande es la fuerza de sinergia.

Se cuantificaron los efectos de la combinación sobre la escala de respuestas mediante el ensayo del Exceso Sobre el Agente Individual Más Alto (EOHSA) [Liu et al. Mol Cancer Ther. 2011;10:518-30]. Se definieron los valores EOHSA como incrementos de mejora (aquí, en 'puntos de porcentaje' (ppts) de diferencia) producidos por la combinación comparados con el mejor agente individual y su nivel de dosis de componente para la combinación. Para los tratamientos con un agente individual y con la combinación, se expusieron las células a los compuestos con una proporción fija de dosis, y las curvas dosis-respuesta se ajustaron a los datos experimentales y se analizaron utilizando los modelos de regresión descritos antes. En los niveles de dosis total especificados de IC<sub>50</sub> en la curva dosis-respuesta, se calcularon los niveles de dosis del componente correspondiente para cada agente individual. Se determinó el EOHSA por la diferencia entre el valor de respuesta de la combinación (inhibición del 50 %) y el mayor valor de respuesta de los dos agentes individuales en los niveles de dosis del componente correspondiente.

#### Ensayo de apoptosis celular- fragmentación de DNA

Para investigación de la inducción de apoptosis, se pusieron las células en placas a 5.000 células por pocillo en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos y se dejó que se pegaran durante aproximadamente 24 horas. Cuarenta y ocho horas después de tratamiento con los compuestos, se estimaron los niveles de apoptosis utilizando el kit Roche Cell Death ELISA (Cat. No. 11 774 425 001) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Figura 1. Curvas dosis-respuesta de la inhibición del crecimiento celular de células HCC1954, MDA-MB-175VII, CHL1 y BFTC-905. Se determinó el crecimiento celular como se describe en el método 72 horas post-tratamiento de las células con Compuesto A, Compuesto B o la combinación de Compuesto A y Compuesto B en una relación molar de 10 a 1.

Figura 2. Curvas dosis-respuesta de la inhibición del crecimiento celular (A) y de la inducción de la apoptosis (B) en células BT474 y BT474-J4 tratadas con Compuesto A, Compuesto B o la combinación de Compuesto A y Compuesto B en una relación molar de 2 a 1.

#### Resultados:

Como se usa en la memoria descriptiva y en la "sección de resultados", el Compuesto A es N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; el Compuesto B es N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

#### Inhibición del crecimiento celular por el Compuesto A, el Compuesto B y la combinación de Compuesto A con Compuesto B.

Se determinaron los efectos de la inhibición del crecimiento celular por el Compuesto A, el Compuesto B y la combinación de los mismos en diez líneas celulares de tumor de mama HER2 positivo (HER2+), HCC2218, HCC1419, AU565, BT474, SK-BR-3, KPL-4, HCC1954, MDA-MB-453, JIMT-1 y BT474-J4, tres líneas celulares de tumor de mama HER2 negativo (HER2-), COLO824, SUM149 y MDA-MB-175VII, cinco líneas celulares de cáncer colorrectal, NCI-H747, SW403, NCI-H508, T84 y LS174T, tres líneas celulares de melanoma, A375S2, SK-MEL-5 y CHL-1, tres líneas celulares de cáncer de páncreas, HPAF-11, Capan-1 y SUIT2, y tres líneas celulares de cáncer de vejiga, BFTC-905, SW780 y 647V. En la Tabla 1 se resumen las medias de las IC<sub>50</sub> (de al menos dos experimentos independientes) y los efectos de la combinación en las IC<sub>50</sub>. En la Figura 1 se proporcionan curvas dosis-respuesta representativas para las líneas celulares HCC1954, MDA-MB-175VII, CHL-1 y BFTC-905, y en la Figura 2A para las líneas celulares BT474 y BT474-J4.

Para las líneas celulares de cáncer de mama listadas en la Tabla 1, las líneas HER2+ fueron insensibles al Compuesto B como agente único (IC<sub>50</sub> > 1 µM). La combinación de Compuesto A y Compuesto B demostró una inhibición del crecimiento celular similar a la del Compuesto A en las líneas HER2+, HCC2218, HCC1419, AU565, BT474, SK-BR-3 y KPL-4, todas las cuales fueron sensibles al Compuesto A (IC<sub>50</sub> < 1 µM). Esta combinación aumentó la inhibición del crecimiento celular (EOHSA= 10-22 ppts) en las líneas HER2+, HCC1954, MDA-MB-453 y BT474-J4, que fueron menos sensibles o resistentes al Compuesto A como agente único. La línea de cáncer de mama HER2+, JIMT-1, fue resistente al Compuesto A, al Compuesto B o a la combinación de compuestos A y B. En contraste, las tres líneas de cáncer de mama HER2-, MDA-MB-175VII, SUM149 y COLO824, fueron sensibles al Compuesto B solo (IC<sub>50</sub> ≤ 0,133 µM). La combinación de Compuesto A y Compuesto B fue sinérgica con valores CI de 0,38 y 0,51 y aumentó la inhibición del crecimiento celular con valores EOHSA de 13 y 17 ppts, respectivamente en las líneas SUM149 y MDA-MB-175II. La combinación de Compuesto A y Compuesto B demostró una inhibición del crecimiento celular similar a la del Compuesto B en la línea COLO824, que fue altamente sensible a la inhibición del crecimiento celular por el Compuesto A solo (IC<sub>50</sub> = 0,009 µM).

Las cinco líneas celulares de cáncer colorrectal listadas en la Tabla 1 presentaron sensibilidad para el Compuesto A con valores de IC<sub>50</sub> entre 0,149 µM y 7,18 µM, y para el Compuesto B con valores de IC<sub>50</sub> entre 0,003 µM y 0,099



µM. La combinación de Compuesto A y Compuesto B fue sinérgica con valores CI de 0,25 a 0,70 en todas estas líneas, y aumentó la inhibición del crecimiento celular con valores EOHSA de 16 a 31 ppts en tres de las cinco líneas.

5 Para las líneas celulares de cáncer melanoma listadas en la Tabla 1, la combinación de Compuesto A y Compuesto B fue sinérgica con valor CI de 0,65 y aumentó la inhibición del crecimiento celular con valor EOHSA de 11 ppts en la línea CHL. Esta combinación presentó un moderado sinergismo (CI=0,80) en la línea SK-MEL-5, y aumentó la inhibición del crecimiento celular (EOHSA= 49) en la línea celular A375S2, cuyas líneas fueron ambas altamente sensibles al Compuesto B (IC<sub>50</sub> ≤ 0,003µM).

10 Las tres líneas celulares de cáncer de páncreas (Tabla 1), HPAF-11, Capan-1 y SUIT2, fueron sensibles al Compuesto B, sin embargo fueron resistentes al Compuesto A como agentes únicos. La combinación de Compuesto A y Compuesto B fue sinérgica en la línea HPAF-11 (CI = 0,5), y aumentó la inhibición del crecimiento celular en las líneas HPAF-11 y Capan-1 (EOHSA = 10-16 ppts).

15 Para las líneas celulares de cáncer de vejiga listadas en la Tabla 1, la combinación de Compuesto A y Compuesto B fue sinérgica (CI= 0,30) y aumentó la inhibición del crecimiento celular (EOHSA= 24 ppts) en la línea BFTC-905. Esta combinación fue ligeramente sinérgica en la línea SW780 (CI= 0,87) y presentó un ligero beneficio de adición en la línea 647V.

**Inducción de la apoptosis celular por el Compuesto A, el Compuesto B y la combinación de los mismos en líneas celulares tumorales.**

20 Se evaluaron además dos líneas celulares de mama HER2+, BT474 y BT474-J4, para determinar la capacidad del Compuesto A, Compuesto B o la combinación de Compuesto A y Compuesto B para inducir la apoptosis determinada por fragmentación de DNA. La fragmentación de DNA es un distintivo de inducción de la apoptosis. En la Figura 2B se proporcionan curvas representativas de fragmentación de DNA para células BT474 y BT474-J4. El Compuesto A solo indujo la apoptosis en las células BT474, pero no en las células BT474-J4 como un agente único. El Compuesto B no fue activo para inducir la apoptosis en ninguna de las dos líneas. Sin embargo la combinación de  
25 Compuesto A y Compuesto B indujo la apoptosis en ambas líneas celulares BT474 y BT474-J4.

Tabla 1. Inhibición del crecimiento celular por el Compuesto A, el Compuesto B y la combinación de los mismos en líneas celulares tumorales.

Líneas celulares cancerosas	Condición genética	IC <sub>50</sub> de agente único (µM), media±STD		IC <sub>50</sub> de la combinación (µM), media±STD		Efectos de la combinación a IC <sub>50</sub>	
	RAS/RAF /PIK3CA	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI, media±STD	EOHSA (ppts), media±STD
HCC2218	WT	0,031 ± 0,001	>1	0,032 ± 0,006	0,003 ± 0,001	N/A	-0,4 ± 5,4
HCC1419	WT	0,061 ± 0,053	>1	0,067 ± 0,058	0,007 ± 0,006	N/A	-0,2 ± 3,8
AU565	WT	0,116 ± 0,006	>1	0,181 ± 0,001	0,018 ± 0,000	N/A	-6,4 ± 1,99
i BT474	PIK3CA <sup>K111N</sup>	0,144 ± 0,008	>1	0,192 ± 0,082	0,019 ± 0,008	N/A	-2,4 ± 4,4
SKBR3	WT	0,146 ± 0,047	>1	0,192 ± 0,010	0,019 ± 0,001	N/A	-4,1 ± 4,4
KPL4	PIK3CA <sup>H1047R</sup>	0,568 ± 0,083	>1	0,623 ± 0,087	0,062 ± 0,009	N/A	-1,3 ± 0,1
HCC1954	PIK3CA <sup>H1047R</sup>	2,405 ± 1,567	>1	0,461 ± 0,249	0,046 ± 0,025	N/A	22 ± 4,6

ES 2 530 755 T3

Líneas celulares cancerosas	Condición genética	IC <sub>50</sub> de agente único (µM), media±STD		IC <sub>50</sub> de la combinación (µM), media±STD		Efectos de la combinación a IC <sub>50</sub>		
	RAS/RAF /PIK3CA	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI, media±STD	EOHSA (ppts), media±STD	
I	MDA-MB-453	PIK3CA <sup>H1047R</sup>	4,476 ± 1,467	>1	2,437 ± 0,078	0,244 ± 0,008	N/A	10 ± 5,2
	BT474-J4	PIK3CA <sup>K111N</sup>	>10	>1	3,090 ± 2,370	0,309 ± 0,237	N/A	18 ± 0,2
	JimT-1	PIK3CA <sup>C420R</sup>	>10	>1	>10	>1	N/A	N/A
II	MDAMB175VII	WT	0,146 ± 0,035	0,133 ± 0,097	0,059 ± 0,006	0,006 ± 0,001	0,51 ± 0,08	17 ± 3,2
	SUM149	WT	4,730 ± 1,372	0,067 ± 0,048	0,157 ± 0,027	0,016 ± 0,003	0,38 ± 0,31	13 ± 0,5
	COLO824	WT	>10 ±	0,009 ± 0,006	0,091 ± 0,038	0,009 ± 0,004	N/A	-1 ± 2,7
III	NCI-H508	BRAF <sup>G596R</sup> /PIK3CA <sup>E545K</sup>	0,149 ± 0,205	0,019 ± 0,005	0,019 ± 0,032	0,003 ± 0,003	0,70 ± 0,13	5 ± 7,1
	NCI-H747	KRAS <sup>G13D</sup>	2,640 ± 1,754	0,003 ± 0,002	0,012 ± 0,007	0,001 ± 0,001	0,56 ± 0,25	8 ± 3,9
	T84	KRAS <sup>G13D</sup> /PIK3CA <sup>E542K</sup>	4,277 ± 1,348	0,075 ± 0,039	0,178 ± 0,142	0,018 ± 0,014	0,26 ± 0,10	24 ± 1,2
	SW403	KRAS <sup>G12V</sup>	5,362 ± 1,548	0,005 ± 0,004	0,022 ± 0,026	0,002 ± 0,003	0,34 ± 0,24	16 ± 8,8
	LS174T	KRAS <sup>G12D</sup> /PIK3CA <sup>H1047R</sup>	7,180 ± 3,926	0,099 ± 0,053	0,219 ± 0,142	0,022 ± 0,014	0,25 ± 0,03	31 ± 1,4
IV	CHL1	WT	0,138 ± 0,004	0,461 ± 0,382	0,084 ± 0,007	0,008 ± 0,001	0,65 ± 0,07	11 ± 0,5
	SKMEL5	BRAF <sup>V600E</sup>	4,744 ± 1,083	0,003 ± 0,000	0,021 ± 4,6E-06	0,002 ± 5E-07	0,80 ± 0,10	2 ± 1,3
	A375 S2	BRAF <sup>V600E</sup>	>10	0,001 ± 0,000	8E-05 ± 4,6E-05	8E-06 ± 5.E-06	N/A	49 ± 0,9
V	HPAF-11	KRAS <sup>G12D</sup>	10,52 ± 2,770	0,059 ± 0,030	0,281 ± 0,144	0,028 ± 0,014	0,52 ± 0,04	16 ± 5,7
	Capan-1	KRAS <sup>G12V</sup>	>10	0,086 ± 0,007	0,216 ± 0,049	0,022 ± 0,005	N/A	10 ± 2,8
	SUIT2	ND	>10	0,196 ± 0,269	1,029 ± 1,406	0,103 ± 0,141	N/A	8 ± 5,2

Líneas celulares cancerosas		Condición genética	IC <sub>50</sub> de agente único (μM), media±STD		IC <sub>50</sub> de la combinación (μM), media±STD		Efectos de la combinación a IC <sub>50</sub>	
			Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI, media±STD	EOHSA (ppts), media±STD
VI	BFTC-905	NRAS <sup>Q61L</sup>	4,280 ± 0,073	0,012 ± 0,003	0,035 ± 0,019	0,003 ± 0,002	0,30 ± 0,09	24 ± 9,7
	SW780	WT	4,114 ± 1,389	0,070 ± 0,042	0,273 ± 0,208	0,060 ± 0,044	0,87 ± 0,19	2 ± 1,8
	647 V	WT	>10	>1	5,044 ± 1,111	0,504 ± 0,111	N/A	23 ± 0,03

I: Mama HER2+; II: Mama HER2-; III: colorrectal; IV: Melanoma; V: Pancreático; VI: Vejiga. ND: no determinado N/A: no aplicable; CI: Índice de combinación; ppts: porcentaje de puntos.

Puesto que las combinaciones de la presente invención son activas en los anteriores ensayos, presentan utilidad terapéutica ventajosa en el tratamiento del cáncer.

- 5 Convenientemente, la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir la gravedad de un cáncer seleccionado entre: cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovarios, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, cáncer de tiroides,
- 10 leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia,
- 15 linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular,
- 20 neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer de la boca, GIST (tumor estromático gastrointestinal) y cáncer testicular.
- 25 Convenientemente, la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir la gravedad de un cáncer seleccionado entre: cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovarios, pancreático, de próstata, sarcoma y cáncer de tiroides.
- 30 Convenientemente, la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir la gravedad de un cáncer seleccionado entre cáncer de ovario, de mama, de páncreas y de próstata.
- 35 Convenientemente, la presente invención se refiere a un método para tratar o aliviar la gravedad de un cáncer que es de tipo natural o mutante para Ras/Raf y de tipo natural o mutante para PIK3CA/PTEN. Esto incluye pacientes que son de tipo natural para ambos Ras/Raf y PIK3CA/PTEN, mutantes para ambos Ras/Raf y PIK3CA/PTEN, mutante para Ras/Raf y de tipo natural para PIK3CA/PTEN y de tipo natural para Ras/Raf y mutante para PIK3CA/PTEN. La presente invención se refiere también a un método para tratar o aliviar la gravedad de un cáncer que tiene una ruta ERK activada, p. ej., por regulación por incremento de una tirosina quinasa receptora. La presente invención se refiere también a un método para tratar o aliviar la gravedad de un cáncer que tiene AKT activada, p. ej., por regulación por incremento de una tirosina quinasa receptora, por mutación o amplificación de los genes AKT1, AKT2 o AKT3. La presente invención se refiere también a un método para tratar o aliviar la gravedad de un cáncer que tiene EGFR o ErbB-2 activado, p. ej., por mutación, amplificación del gen o sobreexpresión de la proteína.

El término "tipo natural" como se entiende en la técnica se refiere a una secuencia polipeptídica o polinucleotídica que aparece en una población nativa sin modificación genética. Como se entiende también en la técnica, un "mutante" incluye una secuencia polipeptídica o polinucleotídica que tiene al menos una modificación en un aminoácido o ácido nucleico en comparación con el correspondiente aminoácido o ácido nucleico que se encuentra en un polipéptido o polinucleótido de tipo natural, respectivamente. Está incluido en el término mutante el polimorfismo de nucleótido único (SNP) donde existe la distinción en un único par de bases de la secuencia de la cadena de ácido nucleico en comparación con la cadena de ácido nucleico que se encuentra más frecuentemente (tipo natural).

Los cánceres que son de tipo natural o mutantes en cuanto a Ras/Raf, PIK3CA/PTEN, AKT, EGFR o ErbB-2 o que tienen amplificación de los genes PIK3CA, AKT, EGFR o ErbB-2 o que tienen sobreexpresión de EGFR, ErbB2 u otra proteína tirosina quinasa receptora se identifican por métodos conocidos.

Por ejemplo, las células tumorales Ras/Raf, PIK3CA/PTEN, AKT EGFR o ErbB-2 de tipo natural o mutantes se pueden identificar por técnicas de amplificación de DNA y técnicas de secuenciación, técnicas de detección de DNA y RNA, que incluyen pero no se limitan a transferencia Northern y Southern, respectivamente, y/o diferentes técnicas de biochips y matrices o de hibridación *in-situ*. Los polipéptidos de tipo natural y los mutantes se pueden detectar por una variedad de técnicas que incluyen pero no se limitan a técnicas de inmunodiagnóstico tales como ELISA, transferencia Western o inmunocitoquímica.

Esta invención proporciona una combinación que comprende N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetilsulfóxido.

Esta invención proporciona también una combinación que comprende N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetilsulfóxido, para uso en terapia.

Esta invención proporciona también una combinación que comprende N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetilsulfóxido, para uso en el tratamiento del cáncer.

Esta invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una combinación de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetilsulfóxido.

Esta invención proporciona también un kit de combinación que comprende N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetilsulfóxido.

Esta invención proporciona también el uso de una combinación que comprende N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetilsulfóxido, en la fabricación de un medicamento.

Esta invención proporciona también el uso de una combinación que comprende N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetilsulfóxido, en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

Esta invención proporciona también un método para tratar el cáncer que comprende administrar una combinación que comprende N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, convenientemente su sal ditosilato monohidrato, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, convenientemente su solvato de dimetilsulfóxido, a un sujeto que lo necesite.

Los siguientes ejemplos se dan solamente para ilustración y no se pretende que limiten de ningún modo el alcance de la invención.

### Detalles Experimentales

#### 10 Ejemplo 1 - Composición en cápsulas

Una forma farmacéutica oral para administrar una combinación de la presente invención se produce llenando una cápsula estándar de gelatina dura de dos piezas con los ingredientes en las proporciones que se muestran en la Tabla I, que sigue.

Tabla I

Ingredientes	Cantidades
N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato (la sal ditosilato monohidrato del Compuesto A)	250 mg
N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida dimetilsulfóxido (el solvato de dimetilsulfóxido del Compuesto B)	5 mg
Manitol	250 mg
Talco	125 mg
Estearato de magnesio	8 mg

15

#### Ejemplo 2 - Composición en cápsulas

Una forma farmacéutica oral para administrar uno de los compuestos de la presente invención se produce llenando una cápsula estándar de gelatina dura de dos piezas con los ingredientes en las proporciones que se muestran en la Tabla II, que sigue.

20 Tabla II

Ingredientes	Cantidades
N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato (la sal ditosilato monohidrato del Compuesto A)	250 mg
Manitol	55 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

#### Ejemplo 3 - Composición en cápsulas

Una forma farmacéutica oral para administrar uno de los compuestos de la presente invención se produce llenando una cápsula estándar de gelatina dura de dos piezas con los ingredientes en las proporciones que se muestran en la Tabla III, que sigue.

25

Tabla III

Ingredientes	Cantidades
N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida dimetilsulfóxido (el solvato de dimetilsulfóxido del Compuesto B)	5 mg
Manitol	250 mg
Talco	125 mg
Estearato de magnesio	8 mg

**Ejemplo 4 - Composición en comprimidos**

- 5 La sacarosa, celulosa microcristalina y los compuestos de la combinación de la invención, presentados en la Tabla IV que sigue, se mezclan y se granulan en las proporciones indicadas con una solución de gelatina al 10 %. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, talco y ácido esteárico y después se tamizan y se comprimen en un comprimido.

Tabla IV

Ingredientes	Cantidades
N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato (la sal ditosilato monohidrato del Compuesto A)	250 mg
N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida dimetilsulfóxido (el solvato de dimetilsulfóxido del Compuesto B)	5 mg
Celulosa microcristalina	300 mg
Sacarosa	10 mg
Almidón	40 mg
Talco	20 mg
Ácido esteárico	5 mg

**10 Ejemplo 5 - Composición en comprimidos**

La sacarosa, celulosa microcristalina y uno de los compuestos de la combinación de la invención, presentado en la Tabla V que sigue, se mezclan y se granulan en las proporciones indicadas con una solución de gelatina al 10 %. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, talco y ácido esteárico, después se tamizan y se comprimen en un comprimido.

15 Tabla V

Ingredientes	Cantidades
N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato (la sal ditosilato monohidrato del Compuesto A)	250 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
Sacarosa	4 mg
Almidón	2 mg
Talco	1 mg
Ácido esteárico	0,5 mg

**Ejemplo 6 - Composición en comprimidos**

5 La sacarosa, celulosa microcristalina y uno de los compuestos de la combinación de la invención, presentado en la Tabla VI que sigue, se mezclan y se granulan en las proporciones indicadas con una solución de gelatina al 10 %. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, talco y ácido esteárico, después se tamizan y se comprimen en un comprimido.

Tabla VI

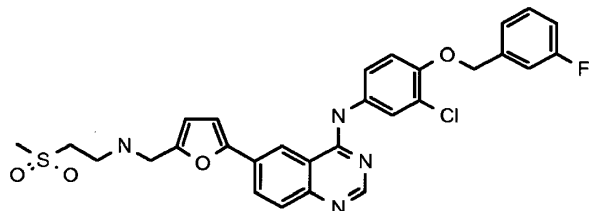
Ingredientes	Cantidades
N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida dimetilsulfóxido (el solvato de dimetilsulfóxido del Compuesto B)	5 mg
Celulosa microcristalina	300 mg
Sacarosa	40 mg
Almidón	20 mg
Talco	10 mg
Ácido esteárico	5 mg

10 Aunque las realizaciones preferidas de la invención se ilustran por lo anterior, debe entenderse que la invención no se limita a las instrucciones precisas descritas en la presente memoria y que está reservado el derecho a que todas las modificaciones entren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende:

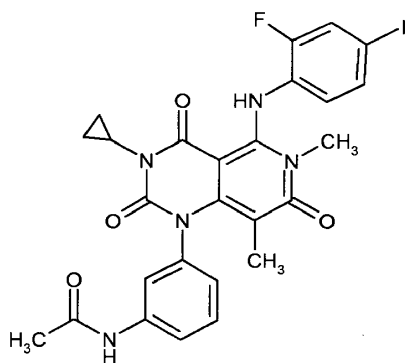
(i) un compuesto de la estructura (I):



(I);

5 o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y

(ii) un compuesto de la estructura (II):



(II)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 2. Una combinación según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la estructura (I) está en la forma de una sal ditosilato monohidrato y el compuesto de la estructura (II) está en la forma de un solvato de dimetilsulfóxido.

3. Un kit de combinación que comprende una combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, junto con un excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 4. Una combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o un kit de combinación según la reivindicación 3, en donde la cantidad del compuesto de la estructura (I) es una cantidad seleccionada de 750 mg a 1.250 mg, y la cantidad del compuesto de la estructura (II) es una cantidad seleccionada de 0,125 mg a 10 mg.

5. El uso de una combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o de un kit de combinación según la reivindicación 3 o de una combinación o kit de combinación según la reivindicación 4, en la fabricación de un medicamento o medicamentos para el tratamiento del cáncer.

20 6. Una combinación o kit de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el tratamiento del cáncer.

25 7. Una combinación o kit de combinación para uso en el tratamiento del cáncer, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, o uno de sus hidratos y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,

en donde la combinación se administra dentro de un período especificado, y

en donde la combinación se administra durante un tiempo determinado.

30 8. Una combinación o kit de combinación para uso según la reivindicación 7, en donde la cantidad de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonyl)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato, se selecciona de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1.250 mg, y dicha cantidad se administra una vez al día en uno o más comprimidos, y la cantidad de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-



trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida dimetilsulfóxido, se selecciona de aproximadamente 0,125 mg a aproximadamente 10 mg, y dicha cantidad se administra una vez al día.

- 5 **9.** Una combinación o kit de combinación para uso según la reivindicación 7, en donde N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida dimetilsulfóxido, se administran en menos de 12 horas entre uno y otro durante 1 a 3 días consecutivos seguido por la administración de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato durante 3 a 7 días consecutivos, opcionalmente seguido por uno o más ciclos de dosificación repetida.
- 10 **10.** Una combinación o kit de combinación para uso según la reivindicación 8, en donde N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida dimetilsulfóxido se administran durante al menos 7 días consecutivos.
- 15 **11.** Una combinación o kit de combinación para uso según la reivindicación 10, en donde N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida dimetilsulfóxido se administran durante al menos 14 días consecutivos.
- 20 **12.** Una combinación o kit de combinación para uso según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde el compuesto N-{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanosulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina ditosilato monohidrato se administra en primer lugar en una dosis de choque durante 1 a 3 días seguido por la administración de la dosis de mantenimiento del compuesto.
- 25 **13.** Una combinación o kit de combinación para uso según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde el compuesto N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida dimetilsulfóxido se administra en primer lugar en una dosis de choque durante 1 a 3 días seguido por la administración de la dosis de mantenimiento del compuesto.
- 14.** El uso según la reivindicación 5, o una combinación o kit de combinación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, en donde el cáncer es de tipo natural o mutante con respecto a Ras/Raf, PIK3CA/PTEN, AKT, EGFR o ErbB-2 o tiene amplificación de los genes PIK3CA, AKT, EGFR o ErbB-2 o tiene sobreexpresión de las proteínas EGFR o ErbB2.
- 30 **15.** El uso según la reivindicación 5, o una combinación o kit de combinación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de ovarios, de mama, de páncreas y de próstata.

Figura 1

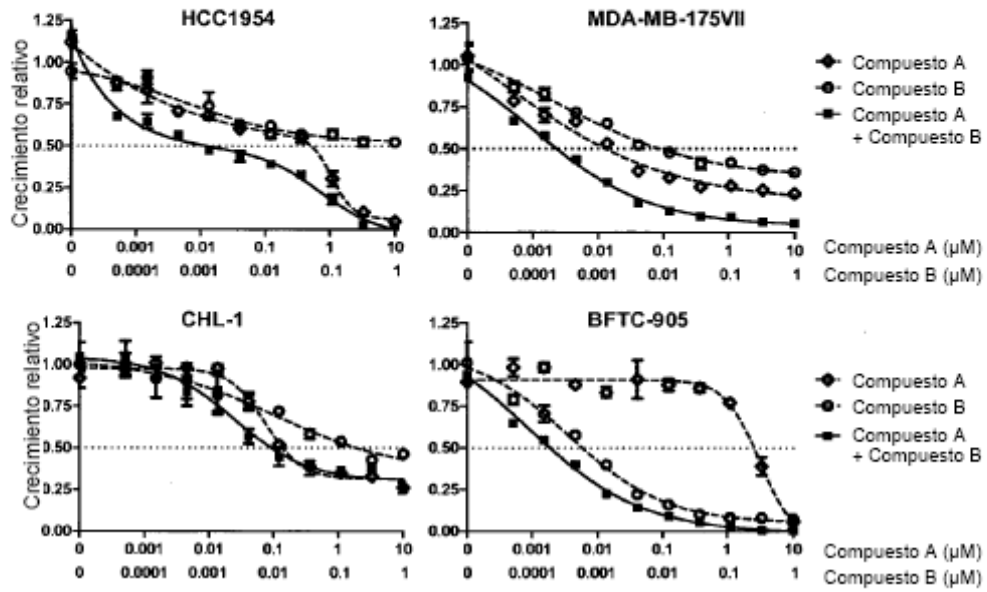


Figura 2

