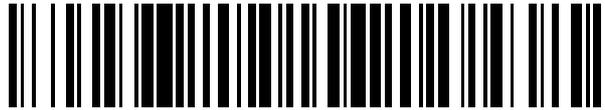


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 492**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2010 PCT/EP2010/067675**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11061222**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2010 E 10781875 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2501385**

54 Título: **Combinación terapéutica que comprende un inhibidor de Cdc7 y un agente antineoplásico**

30 Prioridad:

18.11.2009 EP 09176370

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BALLINARI, DARIO;
CIAVOLELLA, ANTONELLA;
PESENTI, ENRICO y
MONTAGNOLI, ALESSIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 625 492 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

Combinación terapéutica que comprende un inhibidor de Cdc7 y un agente antineoplásico

5 Ámbito técnico

La presente invención se refiere en general al ámbito del tratamiento del cáncery, más en particular, proporciona una composición antitumoral que comprende un inhibidor de Cdc7 y uno o más agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consta de un agente alquilante o un derivado de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, bevacizumab, cetuximab, erlotinib o gefitinib, un agente antimicótico, un inhibidor del proteasoma y navitoclax (ABT-263), y tiene un efecto antineoplásico sinérgico o aditivo.

Técnica anterior

15 Cdc7 es una serina/treonina-cinasa que estimula la activación de orígenes de replicación en el ADN al fosforilar una o más subunidades del complejo helicasa de ADN MCM (Mcm2-7), lo que conduce al desenrollamiento del ADN bicatenario en los orígenes de replicación. Al igual que las cinasas dependientes de ciclina, la actividad de Cdc7 requiere la unión de una de las dos subunidades reguladoras, Dbf4 y Drf1/Dbf4B. Se piensa que la acumulación periódica de Cdc7, Dbf4 y Drf1/Dbf4B durante la fase S es el principal mecanismo de regulación de la actividad de Cdc7 durante el ciclo celular.

25 La disminución de Cdc7 por de interferencia de ARN hace que las células tumorales entren en apoptosis de manera dependiente de p53, mientras que simplemente detiene la progresión del ciclo celular en las células normales. Además, Cdc7 es una diana posterior de las proteínas de punto de control de la replicación ATR y Chk2 y, por lo tanto, no solo es un regulador esencial del ciclo celular, sino que también es importante para la integridad del genoma en respuesta al daño en el ADN. En consecuencia, la disminución de Cdc 7 en presencia de inhibidores de topoisomerasa o de agentes intercalantes aumenta la muerte celular.

30 La expresión alterada de las proteínas implicadas en la iniciación de la replicación del ADN se correlaciona estrechamente con fenotipos agresivos y es un potente marcador del desenlace clínico en diversos cánceres. Los niveles de Cdc7 se encuentran aumentados en muchas líneas celulares cancerígenas y tumores primarios, como cánceres de mama, pulmón, ovario y melanoma, en comparación con los tejidos normales emparejados, lo que se correlaciona con un mal pronóstico. Además, se han identificado mutaciones somáticas de Cdc7 en carcinomas colorrectales y gástricos a través de cribados exhaustivos del cinoma de tumores humanos. Dbf4 también se considera como un nuevo determinante en el desarrollo del melanoma cutáneo con relevancia para el pronóstico y también se ha encontrado amplificado en algunas líneas celulares tumorales y tumores primarios, por ejemplo, de colon, pulmón y ovario.

40 Estos resultados sugieren que pueden producirse alteraciones en la abundancia o actividad de las proteínas Cdc7/Dbf4 durante la tumorigénesis y tener importantes consecuencias para la supervivencia celular.

45 Los fármacos que tienen como diana la elongación en la replicación del ADN presentan un uso muy extendido en quimioterapia, por ejemplo, gemcitabina, metabolitos activos de 5-fluorouracilo e hidroxiurea, inhibidores de topoisomerasa o agentes intercalantes en el ADN. Un bloqueo de las horquillas de replicación resulta a menudo en la rotura de las moléculas de ADN y en la activación de una ruta de punto de control de la fase S dependiente de ATR/ATM que detecta el daño y da lugar a respuestas celulares al tratamiento con el fármaco. En contraste, la inhibición de Cdc7 impide la activación de los orígenes de replicación, pero no desencadena una activación sostenida de la respuesta al daño en el ADN y un bloqueo del ciclo celular, sino que más bien induce la apoptosis.

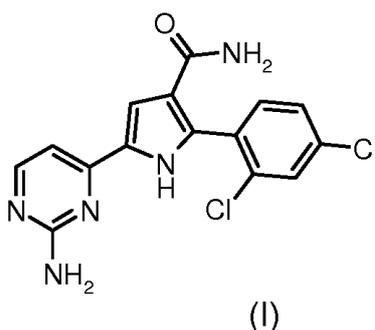
50 Algunos heteropentaciclos han demostrado ser potentes inhibidores de Cdc7 y por tanto son útiles en el tratamiento de los trastornos proliferativos, especialmente del cáncer. Uno de estos compuestos se está desarrollando en la actualidad como agente contra el cáncer.

55 Existe una necesidad permanente de agentes contra el cáncerp para poder optimizar el tratamiento terapéutico. La presente invención satisface esta necesidad al proporcionar nuevas combinaciones de un inhibidor de Cdc7 con agentes farmacéuticos conocidos que son particularmente adecuadas para el tratamiento de trastornos proliferativos, especialmente del cáncer. Más específicamente, las combinaciones de la presente invención son de gran utilidad terapéutica como agentes antitumorales y carecen de las desventajas, en cuanto a toxicidad y efectos secundarios, asociadas con los fármacos antitumorales disponibles actualmente.

60

Descripción de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una combinación terapéutica que comprende (a) un compuesto de la fórmula (I):



y (b) uno o más agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consta de un agente alquilante o un derivado de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, bevacizumab, cetuximab, erlotinib o gefitinib, un agente antimicótico, un inhibidor del proteasoma y navitoclax (ABT-263), en que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o cualquier hidrato de los mismos.

La presente invención proporciona también una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial de la combinación según se describe anteriormente.

En otro aspecto adicional, la invención se refiere a la combinación de acuerdo con la invención para uso en un procedimiento de tratamiento o de retraso de la progresión de un trastorno proliferativo, en que dicho procedimiento comprende la administración simultánea, secuencial o separada de la combinación terapéutica a un sujeto que la necesita.

En otro aspecto más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con la invención mezclada con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto adicional se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) según se define anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en que dicho tratamiento comprende la administración simultánea, secuencial o separada de un compuesto de la fórmula (I) según se define anteriormente y uno o más agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consta de un agente alquilante o un derivado de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, bevacizumab, cetuximab, erlotinib o gefitinib, un agente antimicótico, un inhibidor del proteasoma y navitoclax (ABT-263) a un sujeto.

Otro aspecto se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) según se define anteriormente y uno o más agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consta de un agente alquilante o un derivado de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, bevacizumab, cetuximab, erlotinib o gefitinib, un agente antimicótico, un inhibidor del proteasoma y navitoclax (ABT-263) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo.

El compuesto de la fórmula (I) tiene el nombre químico amida del ácido 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico. La preparación de este compuesto se describe en el documento WO2007110344 (Nerviano Medical Sciences S.r.l.); en particular, puede prepararse en forma de base libre de acuerdo con el procedimiento de síntesis del ejemplo 19, etapa 3, del documento WO2007110344. Un proceso alternativo para su preparación se describe en la solicitud de patente internacional pendiente de tramitación con la referencia PCT/EP2009/055262, presentada a nombre del presente solicitante el 30 de abril de 2009.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico, salicílico y similares.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el agente alquilante se selecciona del grupo que consta de mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán y clorambucilo), aciridinas (tiotepa), nitrosoureas (carmustina, lomustina, semustina), triacenos (dacarbacina y temozolomida) y el derivado de platino se selecciona del grupo que consta de cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y satraplatino. El cisplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada CDDP®. La temozolomida puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada TEMODAR®. La dacarbacina puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada DTIC®.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el derivado de platino es cisplatino.

Un antimetabolito incluye, pero no se limita a 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, pemetrexed, metotrexato, fludarabina y edatrexato. La capecitabina puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada XELODA®. La gemcitabina puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada GEMZAR®. El pemetrexed puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ALIMTA®. La fludarabina puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada FLUDARA®.

Un inhibidor de la topoisomerasa I incluye, pero no se limita a topotecán, irinotecán (CPT-11), SN-38 y 9-nitrocampotecina. El irinotecán puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada CAMPTOSAR®. El topotecán puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada HYCAMTIN®.

Un inhibidor de la topoisomerasa II incluye, pero no se limita a antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, nemorubicina e idarrubicina), podofilotoxinas (etopósido y tenipósido), antraquinonas (mitoxantrona y losoxantrona) y acridinas (actinomicina D, bleomicina y mitomicina). El etopósido puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada EPOSIN®.

Un inhibidor de un factor de crecimiento o un receptor de un factor de crecimiento puede ser un anticuerpo o un compuesto químico de bajo peso molecular. El primero incluye bevacizumab y cetuximab; el segundo incluye erlotinib y gefitinib. El bevacizumab puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada AVASTIN®. El cetuximab puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ERBITUX®. El erlotinib puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada TARCEVA®. El gefitinib puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada IRESSA®.

Un agente antimicótico incluye, pero no se limita a taxanos (paclitaxel y docetaxel). El paclitaxel puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada TAXOL®.

Un inhibidor del proteasoma incluye, pero no se limita a bortezomib. El bortezomib puede administrarse, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada VELCADE®.

En la presente invención, cada uno de los ingredientes activos de la combinación está en una cantidad eficaz para producir un efecto antineoplásico sinérgico.

La presente invención proporciona también un procedimiento para reducir los efectos secundarios causados por el tratamiento antineoplásico con un agente antineoplásico en mamíferos, incluidos humanos, que lo necesitan, en que el procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una preparación combinada que comprende el compuesto de la fórmula (I) según se define anteriormente y uno o más agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consta de un agente alquilante o un derivado de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, bevacizumab, cetuximab, erlotinib o gefitinib, un agente antimicótico, un inhibidor del proteasoma y navitoclax (ABT-263), en cantidades eficaces para producir un efecto antineoplásico sinérgico.

Con el término “un efecto antineoplásico sinérgico” según se usa en este documento se indica la inhibición del crecimiento del tumor, preferentemente la remisión total del tumor, mediante la administración a mamíferos, incluidos humanos, de una cantidad eficaz de la combinación del compuesto de la fórmula (I) según se define anteriormente y un agente alquilante o un derivado de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, bevacizumab, cetuximab, erlotinib o gefitinib, un agente antimicótico, un inhibidor del proteasoma o navitoclax (ABT-263).

El término “preparación combinada” según se usa en este documento define especialmente un “kit de partes”, en el sentido de que los componentes (a) y (b) de la combinación, según se definen anteriormente, pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distintas de los componentes (a) y (b) de la combinación, es decir, simultáneamente o en momentos diferentes. Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o de manera cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes momentos y a intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes.

Con gran preferencia, los intervalos de tiempo se eligen de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada con el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría con el uso de solo uno cualquiera de los componentes (a) y (b) de la combinación. La relación entre las cantidades totales del componente (a) de la combinación y el componente (b) de la combinación que han de administrarse en la preparación combinada puede variar, por ejemplo, con el fin de satisfacer las necesidades de una subpoblación de pacientes por tratar o las

necesidades del paciente individual, en que las diferentes necesidades pueden deberse a la enfermedad concreta, la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes. Preferentemente, al menos hay un efecto beneficioso, por ejemplo, una potenciación mutua del efecto de los componentes (a) y (b) de la combinación, en particular una sinergia, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosis no eficaz de uno o los dos componentes (a) y (b) de la combinación y, con gran preferencia, una fuerte sinergia de los componentes (a) y (b) de la combinación.

Con el término “administrado” o “administrar” según se usa en este documento se indica la administración por vía parenteral y/u oral. Con “parenteral” se indica la administración por vía intravenosa, subcutánea e intramuscular.

En el procedimiento de la presente invención, para la administración del compuesto de la fórmula (I), el tratamiento empleado generalmente está en el intervalo de 1 mg/m² a 0,5 g/m² como base libre. Con mayor preferencia, el tratamiento empleado es de aproximadamente 20 mg/m²/día a aproximadamente 200 mg/m²/día como base libre. Los regímenes típicos comprenden los siguientes programas de administración: diariamente durante hasta 21 días consecutivos; diariamente durante siete días consecutivos, seguido de un periodo de descanso de una semana para un ciclo total de 14 días (ciclo de dos semanas); diariamente durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de una semana (ciclo de tres semanas); diariamente los días 1 a 7 y 15 a 21 de un ciclo de cuatro semanas.

El compuesto de la fórmula (I) puede administrarse en una diversidad de formas galénicas, por ejemplo, por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o de película, soluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, intramuscular o a través de inyecciones o infusiones intravenosas y/o intratecales y/o intrarraquídeas.

En el procedimiento de la presente invención, para la administración de un agente alquilante, preferentemente temozolomida, el tratamiento empleado generalmente es de 15 mg/m² a 300 mg/m² diariamente. Con mayor preferencia, el tratamiento empleado generalmente es de aproximadamente 50 mg/m² a 150 mg/m² diariamente durante hasta 42 días consecutivos.

Para la administración de un derivado de platino, preferentemente cisplatino, el tratamiento empleado generalmente es de 10 mg/m²/día a 100 mg/m²/día cada dos a cuatro semanas. Con mayor preferencia, el tratamiento empleado generalmente es de aproximadamente 50 mg/m² a 100 mg/m² el día 1, una vez cada tres a cuatro semanas.

Para la administración de un derivado de platino, preferentemente carboplatino, el tratamiento empleado generalmente depende de la exposición sistémica (expresada como valor ABC), la funcionalidad renal del paciente y el programa de administración. Normalmente se adopta un régimen dirigido a una ABC de 4 a 6 mg/ml/min en un programa de dos a cuatro semanas. Con mayor preferencia se usa un régimen dirigido a una ABC de 5 mg/ml/min en un programa de cuatro semanas.

Para la administración de un antimetabolito, preferentemente gemcitabina o pemetrexed, el tratamiento empleado generalmente es de 200 mg/m² a 2.000 mg/m² como administración semanal. Con mayor preferencia, el tratamiento empleado generalmente es de aproximadamente 500 mg/m² a 1.250 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días o los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días (gemcitabina) o el día 1 de un ciclo de 21 días (pemetrexed).

Para la administración de un antimetabolito, preferentemente fludarabina, el tratamiento empleado generalmente es de 15 mg/m² a 40 mg/m² como administración diaria. Con mayor preferencia, el tratamiento empleado generalmente es de aproximadamente 25 mg/m² los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días.

Para la administración de un inhibidor de la topoisomerasa I, preferentemente irinotecán, el tratamiento empleado generalmente es de 35 mg/m² a 350 mg/m² los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 42 días, los días 1, 15 y 29 de un ciclo de 42 días o el día 1 de un ciclo de 21 días. Con mayor preferencia, el tratamiento empleado generalmente es de 125 mg/m² los días 1, 8, 15, 22 y 29 de un ciclo de 42 días.

Para la administración de un inhibidor de la topoisomerasa II, preferentemente etopósido, el tratamiento empleado generalmente es de 10 mg/m² a 200 mg/m² diariamente, preferentemente de 35 a 100 mg/m² diariamente durante tres a cinco días de un ciclo de 21 o 28 días o los días 1, 3 y 5 de un ciclo de 21 o 28 días. Estas dosis son para la administración por vía IV; en el caso de la administración por vía oral, las dosis se duplican.

Para la administración de erlotinib, el tratamiento empleado generalmente es de 10 a 1.000 mg diariamente. Con mayor preferencia, el tratamiento empleado generalmente es de 100-150 mg diariamente.

Para la administración de bevacizumab, el tratamiento empleado generalmente es de 0,1 mg/m² a 100 mg/m² el día 1 de un ciclo de 14 días o de un ciclo de 21 días. Con mayor preferencia, el tratamiento empleado generalmente es de 1 a 20 mg/m² el día 1 de un ciclo de 14 días o de un ciclo de 21 días.

Para la administración de un agente antimicótico, preferentemente paclitaxel, el tratamiento empleado generalmente es de 50 mg/m² a 175 mg/m² el día 1 de un ciclo de 14 o 21 días o de 30 mg/m² semanalmente. Con mayor preferencia, el tratamiento empleado generalmente es de 175 mg/m² el día 1 de un ciclo de 21 días.

- 5 Para la administración de un inhibidor del proteasoma, preferentemente bortezomib, el tratamiento empleado generalmente es de 0,1 mg/m² a 30 mg/m² cada tres semanas.

Para la administración de navitoclax (ABT-263), el tratamiento empleado generalmente no tiene estándares exactos y depende, entre otros factores, de la enfermedad que se trata y del estado del paciente.

- 10 El tratamiento antineoplásico de la presente invención es especialmente adecuado para el tratamiento de todas las formas de cáncer, incluidos, pero sin limitarse a carcinomas, por ejemplo de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluido el cáncer de pulmón microcítico, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluido el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de estirpe linfoide, incluida la leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de tricoleucocitos y linfoma de Burkett y mieloma múltiple; tumores hematopoyéticos de estirpe mieloide, incluidas las leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, incluidos fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluidos astrocitoma, neusoblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluidos melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

- 25 Según se ha expuesto anteriormente, el efecto de la combinación de la invención aumenta significativamente sin un aumento paralelo de la toxicidad. En otras palabras, el tratamiento combinado de la presente invención potencia los efectos antitumorales de los componentes (a) y/o (b) de la combinación de la invención y, por tanto, proporciona el tratamiento de tumores más eficaz y menos tóxico.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento contra el cáncer.

- 30 La presente invención proporciona además un paquete comercial que comprende, en un medio contenedor adecuado, (a) un compuesto de la fórmula (I) según se define anteriormente y (b) uno o más agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consta de un agente alquilante o un derivado de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, bevacizumab, cetuximab, erlotinib o gefitinib, un agente antimicótico, un inhibidor del proteasoma y navitoclax (ABT-263), en que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o cualquier hidrato de los mismos, junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial de los mismos.

- 40 En un paquete de acuerdo con la invención, cada uno de los componentes (a) y (b) está presente dentro de un único medio contenedor o en medios contenedores distintos.

Otra realización de la presente invención es un paquete comercial que comprende una composición o producto farmacéutico según se describe anteriormente.

- 45 Debido al papel clave de la proteína Cdc7 en la regulación de la proliferación celular, las combinaciones de la presente invención son también útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos de proliferación celular como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis postoperatorias.

- 50 Las combinaciones de esta invención, como moduladores de la apoptosis, pueden ser útiles también en el tratamiento del cáncer, infecciones víricas, prevención del desarrollo del sida en individuos infectados con el VIH, enfermedades autoinmunitarias y trastornos neurodegenerativos.

- 55 Las actividades de la combinación de la presente invención se muestran, por ejemplo, en las pruebas siguientes *in vitro* e *in vivo*, con las que se pretende ilustrar la presente invención pero no limitarla.

Ejemplos

- 60 **Materiales y procedimientos.** Se sembraron líneas celulares de cáncer de mama humano (Mcf-7), cáncer ovárico humano (A-2780), mieloma múltiple humano (L-363), cáncer colorrectal humano (HCT-116) y melanoma humano (A-375) en crecimiento exponencial y se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada, con el 5 % de CO₂. Los fármacos se añadieron a los cultivos experimentales y las incubaciones se realizaron a 37 °C durante 72 horas en oscuridad. El compuesto de la fórmula (I) y los agentes antineoplásicos se añadieron al medio en dosis escalares a

partir de las 24 horas después de la siembra. Las soluciones de los fármacos se prepararon inmediatamente antes de su uso. Al final del tratamiento se determinó la proliferación celular mediante un sistema de monitorización del trifosfato de adenosina intracelular (CellTiterGlo - Promega) con un lector Envision (PerkinElmer). La actividad inhibitoria se evaluó comparando los datos del tratamiento con el control mediante el programa Assay Explorer (MDL). La dosis de inhibición del 50 % del crecimiento celular se calculó mediante una curva de interpolación sigmoidea. Los índices de combinación (I.C.) se calcularon mediante un programa de ordenador propio para el análisis del efecto de fármacos múltiples basado en la ecuación de Chou-Talalay (Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55) para fármacos que no se excluyen mutuamente, en lo que un I.C. < 1 indica un efecto más que aditivo; I.C.: >3 un fuerte antagonismo; 1,3-3 antagonismo; 1,2-0,8 aditividad; 0,8-0,3 sinergia; <0,3 fuerte sinergia.

Ejemplo 1. Actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con gemcitabina

Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular de adenocarcinoma de mama humano MCF-7 se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: combinación con gemcitabina *in vitro*

Relación	CI ₅₀ (µM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (µM) gemcitabina	CI ₅₀ (µM) combinación	Índice de combinación para el 50 % de inhibición	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Programa
2,5:1	1,10	0,79	0,23	0,24	0,36	Secuencial: gemcitabina 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
1,25:1	1,10	0,79	0,42	0,49	0,40	Secuencial: gemcitabina 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,625:1	1,10	0,79	0,40	0,50	0,37	Secuencial: gemcitabina 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
5:1	1,10	0,79	0,27	0,28	0,31	Secuencial: gemcitabina 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)

Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con el antimetabolito gemcitabina y producir un efecto sinérgico o fuertemente sinérgico.

Ejemplo 2: actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con cisplatino

Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular MCF-7 se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: combinación con cisplatino *in vitro*

Relación	CI ₅₀ (µM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (µM) cisplatino	CI ₅₀ (µM) combinación	Índice de combinación para el 50 % de inhibición	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Programa
0,05:1	1,7	10,2	2,19	0,28	0,53	Secuencial: cisplatino 24 horas antes

						que el compuesto de la fórmula (I)
0,025:1	1,7	10,2	2,94	0,33	0,60	Secuencial: cisplatino 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,012:1	1,7	10,2	5,97	0,65	0,31	Secuencial: cisplatino 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,1:1	1,7	10,2	2,54	0,39	0,51	Secuencial: cisplatino 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)

Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con el compuesto que contiene platino cisplatino y producir un efecto sinérgico o fuertemente sinérgico.

5 **Ejemplo 3: actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con cisplatino**

Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular de carcinoma ovárico humano A2780 se muestran en la tabla 3.

10 **Tabla 3: combinación con cisplatino *in vitro***

Relación	CI ₅₀ (µM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (µM) cisplatino	CI ₅₀ (µM) combinación	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Índice de combinación para el 90 % de inhibición	Programa
0,1:1	0,52	3,0	1,27	0,54	0,46	Simultáneo
0,2:1	0,52	3,0	1,14	0,66	0,58	Simultáneo
0,4:1	0,52	3,0	0,90	0,63	0,52	Simultáneo
0,8:1	0,52	3,0	0,71	0,67	0,58	Simultáneo

Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con el compuesto que contiene platino cisplatino y producir un efecto sinérgico también en esta línea celular.

15

Ejemplo 4: actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con SN-38

SN-38 es el metabolito activo del irinotecán, del que se obtiene por hidrólisis. Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular Mcf-7 se muestran en la tabla 4.

20

Tabla 4: combinación con SN-38 *in vitro*

Relación	CI ₅₀ (µM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (µM) SN-38	CI ₅₀ (µM) combinación	Índice de combinación para el 50 % de inhibición	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Programa
50:1	0,77	0,024	0,11	0,24	0,22	Secuencial: SN-38 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
25:1	0,77	0,024	0,18	0,58	0,57	Secuencial:

						SN-38 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
12,5:1	0,77	0,024	0,14	0,66	0,58	Secuencial: SN-38 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
100:1	0,77	0,024	0,22	0,40	0,28	Secuencial: SN-38 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)

Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con el inhibidor de la topoisomerasa I SN-38 y producir un fuerte efecto sinérgico.

5 **Ejemplo 5: actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con etopósido**

Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular Mcf-7 se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: combinación con etopósido *in vitro*

10

Relación	CI ₅₀ (μM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (μM)etopósido	CI ₅₀ (μM) combinación	Índice de combinación para el 50 % de inhibición	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Programa
0,1:1	1,11	12,7	2,89	0,49	0,34	Secuencial: etopósido 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,05:1	1,11	12,7	4,11	0,54	0,44	Secuencial: etopósido 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,025:1	1,11	12,7	6,18	0,67	0,44	Secuencial: etopósido 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,2:1	1,11	12,7	3,08	0,76	0,37	Secuencial: etopósido 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)

Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con etopósido y producir un efecto sinérgico.

15 **Ejemplo 6: actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con paclitaxel**

Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular Mcf-7 se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: combinación con paclitaxel *in vitro*

Relación	CI ₅₀ (μM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (μM)paclitaxel	CI ₅₀ (μM) combinación	Índice de combinación para el 50 % de inhibición	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Programa
50:1	0,67	0,008	0,103	0,43	0,47	Secuencial: paclitaxel 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
12,5:1	0,67	0,008	0,065	0,73	0,69	Secuencial: paclitaxel 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
100:1	0,67	0,008	0,169	0,51	0,44	Secuencial: paclitaxel 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)

5 Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con el compuesto paclitaxel y producir un efecto sinérgico.

Ejemplo 7: actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con erlotinib

10 Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular Mcf-7 se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: combinación con erlotinib *in vitro*

Relación	CI ₅₀ (μM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (μM)erlotinib	CI ₅₀ (μM) combinación	Índice de combinación para el 50 % de inhibición	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Programa
0,25:1	1,87	74,76	4,57	0,56	0,49	Secuencial: erlotinib 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,125:1	1,87	74,76	7,90	0,61	0,43	Secuencial: erlotinib 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,062:1	1,87	74,76	10,63	0,51	0,67	Secuencial: erlotinib 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)

15 Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con erlotinib y producir un efecto sinérgico.

Ejemplo 8: actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con bortezomib

20 Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular Mcf-7 se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: combinación con bortezomib *in vitro*

Relación	CI ₅₀ (μM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (μM) bortezomib	CI ₅₀ (μM) combinación	Índice de combinación para el 50 % de inhibición	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Programa
50:1	0,767	0,011	0,150	0,50	0,20	Secuencial: bortezomib 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
25:1	0,767	0,011	0,114	0,58	0,26	Secuencial: bortezomib 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
12,5:1	0,767	0,011	0,081	0,67	0,27	Secuencial: bortezomib 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)

5 Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con bortezomib y producir un efecto sinérgico o fuertemente sinérgico.

Ejemplo 9: actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con bortezomib

10 Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular de carcinoma de colon humano HCT116 se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: combinación con bortezomib *in vitro*

Relación	CI ₅₀ (μM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (μM) bortezomib	CI ₅₀ (μM) combinación	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Índice de combinación para el 90 % de inhibición	Programa
20:1	0,80	0,009	0,08	0,56	0,56	Secuencial: bortezomib 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
40:1	0,80	0,009	0,18	0,69	0,61	Secuencial: bortezomib 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
80:1	0,80	0,009	0,28	0,68	0,56	Secuencial: bortezomib 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
160:1	0,80	0,009	0,37	0,64	0,51	Secuencial:

						bortezomib 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
--	--	--	--	--	--	---

Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con bortezomib y producir un efecto sinérgico.

5 **Ejemplo 10: actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con ABT-263**

Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular de mieloma múltiple humano L-363se muestran en la tabla 10.

10 **Tabla 10: combinación con ABT-263 *in vitro***

Relación	CI ₅₀ (μM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (μM) ABT-263	CI ₅₀ (μM) combinación	Índice de combinación para el 50 % de inhibición	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Programa
0,05:1	0,38	7,3	2,04	0,59	0,76	Simultáneo
0,2:1	0,38	7,3	1,10	0,67	0,74	Simultáneo
0,4:1	0,38	7,3	0,71	0,64	0,64	Simultáneo

Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con ABT-263 y producir un efecto sinérgico.

15

Ejemplo 11: actividad citotóxica *in vitro* de la combinación con dacarbacina

Los resultados obtenidos con los fármacos como agentes únicos y en combinación en la línea celular de melanoma humano A375 se muestran en las tablas 11 y 12.

20

Tabla 11: combinación con dacarbacina *in vitro*

Relación	CI ₅₀ (μM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (μM)dacarbacina	CI ₅₀ (μM) combinación	Índice de combinación para el 50 % de inhibición	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Programa
0,025:1	1,21	37	7,04	0,35	0,42	Secuencial: dacarbacina 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,05:1	1,21	37	8,62	0,64	0,79	Secuencial: dacarbazina 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,1:1	1,21	37	6,89	0,77	0,77	Secuencial: dacarbacina 24 horas antes que el compuesto de la fórmula (I)
0,2:1	1,21	37	3,56	0,61	0,64	Secuencial: bortezomib 24 horas antes que el

						compuesto de la fórmula (I)
--	--	--	--	--	--	-----------------------------

Tabla 12: combinación con dacarbacina *in vitro*

Relación	CI ₅₀ (µM) compuesto de la fórmula (I)	CI ₅₀ (µM) dacarbacina	CI ₅₀ (µM) combinación	Índice de combinación para el 50 % de inhibición	Índice de combinación para el 70 % de inhibición	Programa
0,0125:1	0,86	83	16,5	0,48	0,59	Simultáneo
0,025:1	0,86	83	15,6	0,71	0,74	Simultáneo
0,05:1	0,86	83	10,7	0,79	0,69	Simultáneo
0,1:1	0,86	83	5,3	0,65	0,63	Simultáneo

- 5 Los resultados demuestran que en células tumorales humanas el compuesto de la fórmula (I) puede combinarse eficazmente con dacarbacina y producir un efecto sinérgico usando un programa de tratamiento simultáneo o secuencial.

10 **Ejemplo 12: actividad citotóxica *in vivo* de la combinación de un compuesto de la fórmula (I) con bevacizumab**

Se obtuvieron ratones hembra CD-1 Nu/Nu de Charles River, Italia. Los animales se mantuvieron en jaulas con una cama esterilizada por vapor en autoclave y con acceso libre a una alimentación esterilizada y al agua. El carcinoma de mama humano MX-1 (de la Colección Americana de Cultivos Tipo) se mantuvo por trasplante subcutáneo (SC) en los ratones atímicos. A partir de tumores madre se obtuvieron de forma aséptica fragmentos viables de tumores MX-1 (con un peso de 20-30 mg) que se trasplantaron subcutáneamente por implantación con un trócar en el costado izquierdo de los ratones sin pelo atímicos. Los animales se examinaron regularmente para detectar la aparición de tumores. El tratamiento se inició cuando los tumores fueron palpables. El compuesto de la fórmula (I) se administró por vía oral en un volumen de 10 ml/kg a la dosis diaria de 20 mg/kg los días 2, 4, 6, 8, 10 y 12. El bevacizumab se administró por vía intravenosa a la dosis de 20 mg/kg los días 1, 5, 9 y 13. Al combinarlos, el compuesto de la fórmula (I) se administró los días 2, 4, 6, 8, 10 y 12 y el bevacizumab los días 1, 5, 9 y 13. El crecimiento de los tumores y el peso corporal se midieron cada tres días. El crecimiento de los tumores se determinó con un calibrador. Se registraron los dos diámetros y el peso del tumor se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente: largo (mm) x ancho² / 2. El efecto del tratamiento antitumoral se evaluó como el retraso del comienzo del crecimiento exponencial del tumor (para referencias, véase Anticancer drugs 7: 437-60, 1996). Este retraso (valor T-C) se definió como la diferencia del tiempo (en días) requerido por los tumores del grupo de tratamiento (T) y el grupo de control (C) para alcanzar un tamaño predeterminado (1 g). La toxicidad se evaluó en función de la reducción del peso corporal. Los resultados se exponen en la tabla 13.

30 **Tabla 13**

Tratamiento	T-C (días)	Toxicidad
Compuesto de la fórmula (I) 20 mg/kg*	13	0/7
Bevacizumab 20 mg/kg**	13	0/7
Bevacizumab 20 mg/kg + compuesto de la fórmula (I) 20 mg/kg***	24	0/7

*Tratamientos por vía oral los días 2, 4, 6, 8, 10, 12.

**Tratamientos por vía intravenosa los días 1, 5, 9, 13.

- 35 ***Tratamientos del compuesto de la fórmula (I) los días 2, 4, 6, 8, 10, 12; tratamientos de bevacizumab los días 1, 5, 9, 13.

40 El valor T-C observado cuando el compuesto de la fórmula (I) se combinó con bevacizumab fue similar al esperado por la simple adición de los valores T-C obtenidos con los tratamientos individuales, lo que indica aditividad. En ningún grupo de tratamiento se observó toxicidad.

Ejemplo 13: actividad citotóxica *in vivo* de la combinación de un compuesto de la fórmula (I) con irinotecán.

45 Los ratones macho Balb, Nu/Nu de Harlan (Italia) se mantuvieron, de acuerdo con la Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas n.º 86/609/CEE, en jaulas con cubiertas de papel de filtro, con alimento y cama esterilizados y agua acidificada. Se les implantaron subcutáneamente fragmentos de tumores de cáncer de colon humano HCT-116. El tratamiento se inició cuando los tumores fueron palpables. El compuesto de la fórmula (I) se administró por vía oral a la dosis diaria de 20 mg/kg los días 2, 4, 6, 8, 10, 12. El irinotecán se administró por vía intravenosa a la dosis de 45 mg/kg los días 1, 5, 9. Al combinarlos, el compuesto de la fórmula (I) se administró los días 2, 4, 6, 8, 10,

12 y el irinotecán los días 1, 5, 9. El crecimiento de los tumores y el peso corporal se midieron cada tres días. El crecimiento de los tumores se determinó con un calibrador. Se registraron los dos diámetros y el peso del tumor se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente: largo (mm) x ancho² / 2. El efecto del tratamiento antitumoral se evaluó como el retraso del comienzo del crecimiento exponencial del tumor (para referencias, véase Anticancer drugs 7: 437-60, 1996). Este retraso (valor T-C) se definió como la diferencia del tiempo (en días) requerido por los tumores del grupo de tratamiento (T) y el grupo de control (C) para alcanzar un tamaño predeterminado (1 g). La toxicidad se evaluó en función de la reducción del peso corporal. Los resultados se exponen en la tabla 14.

Tabla 14

Tratamiento	T-C (días)	Toxicidad
Compuesto de la fórmula (I) 20 mg/kg*	4	0/7
Irinotecán 45 mg/kg**	18	0/7
Irinotecán 45 mg/kg + compuesto de la fórmula (I) 20 mg/kg***	25	0/7

*Tratamientos por vía oral los días 2, 4, 6, 8, 10, 12.

**Tratamientos por vía intravenosa los días 1, 5, 9.

***Tratamientos del compuesto de la fórmula (I) los días 2, 4, 6, 8, 10, 12; tratamientos de irinotecán los días 1, 5, 9.

El valor T-C observado cuando el compuesto de la fórmula (I) se combinó con irinotecán fue superior al esperado por la simple adición de los valores T-C obtenidos con los tratamientos individuales, lo que indica sinergia.

Ejemplo 14: actividad citotóxica *in vivo* de la combinación de un compuesto de la fórmula (I) con docetaxel

Se obtuvieron ratones hembra CD1 Nu/Nu de Charles River, Italia. Los animales se mantuvieron en jaulas con una cama esterilizada por vapor en autoclave y con acceso libre a una alimentación esterilizada y al agua. El carcinoma de mama humano MX-1 (de la Colección Americana de Cultivos Tipo) se mantuvo por trasplante subcutáneo (SC) en los ratones atímicos. A partir de tumores madre se obtuvieron de forma aséptica fragmentos viables de tumores MX-1 (con un peso de 20-30 mg) que se trasplantaron subcutáneamente por implantación con un trócar en el costado izquierdo de los ratones sin pelo atímicos. Los animales se examinaron regularmente para detectar la aparición de tumores. Al iniciarse el tratamiento, el volumen medio de los tumores era de aproximadamente 110 mm³.

El compuesto de la fórmula (I) se administró por vía oral a la dosis de 20 mg/kg diariamente los días 2, 4, 6, 9, 11, 13. El docetaxel se administró por vía intravenosa a la dosis de 5 mg/kg los días 1, 8, 15. Al combinarlos, el compuesto de la fórmula (I) se administró los días 2, 4, 6, 9, 11, 13 y el docetaxel los días 1, 8, 15. El crecimiento de los tumores y el peso corporal se midieron cada tres días. El crecimiento de los tumores se determinó con un calibrador. Se registraron los dos diámetros y el peso del tumor se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente: largo (mm) x ancho² / 2. El efecto del tratamiento antitumoral se evaluó como el retraso del comienzo del crecimiento exponencial del tumor (para referencias, véase Anticancer drugs 7: 437-60, 1996). Este retraso (valor T-C) se definió como la diferencia del tiempo (en días) requerido por los tumores del grupo de tratamiento (T) y el grupo de control (C) para alcanzar un tamaño predeterminado (1 g). La toxicidad se evaluó en función de la reducción del peso corporal. Los resultados se exponen en la tabla 15.

Tabla 15

Tratamiento	T-C (días)	Toxicidad
Compuesto de la fórmula (I) 20 mg/kg*	10	0/7
Docetaxel 5 mg/kg**	9	0/7
Docetaxel 5 mg/kg + compuesto de la fórmula (I) 20 mg/kg***	>100	1/7

*Tratamientos por vía oral los días 2, 4, 6, 9, 11, 13.

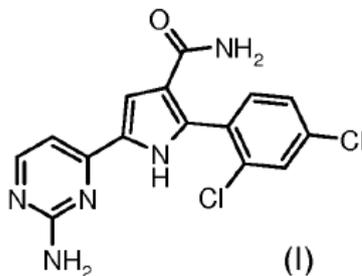
**Tratamientos por vía intravenosa los días 1, 8, 15.

***Tratamientos del compuesto de la fórmula (I) los días 2, 4, 6, 9, 11, 13; tratamientos de docetaxel los días 1, 8, 15.

El valor T-C observado cuando el compuesto de la fórmula (I) se combinó con docetaxel fue superior al esperado por la simple adición de los valores T-C obtenidos con los tratamientos individuales, lo que indica una fuerte sinergia. Después de 120 días de observación, los animales no presentaban todavía ningún tumor.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación terapéutica que comprende (a) un compuesto de la fórmula (I):



5

y (b) uno o más agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consta de un agente alquilante o un derivado de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, bevacizumab, cetuximab, erlotinib o gefitinib, un agente antimicótico, un inhibidor del proteasoma y navitoclax (ABT-263), en que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o cualquier hidrato de los mismos.

10

2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que el derivado de platino es cisplatino.

15

3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que el agente alquilante es dacarbacina.

4. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que el antimetabolito se selecciona del grupo que consta de 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, pemetrexed, metotrexato y edatrexato.

20

5. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que el inhibidor de la topoisomerasa I se selecciona del grupo que consta de topotecán, irinotecán, SN-38 y 9-nitrocamptotecina.

6. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que el inhibidor de la topoisomerasa II se selecciona del grupo que consta de antraciclinas, podofilotoxinas, antraquinonas y acridinas.

25

7. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 6, en que el inhibidor de la isomerasa II es etopósido.

8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que el anticuerpo que inhibe VEGF es bevacizumab.

30

9. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que el compuesto químico de bajo peso molecular que inhibe EGFR es erlotinib.

10. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que el agente antimicótico se selecciona del grupo que consta de paclitaxel y docetaxel.

35

11. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que el inhibidor del proteasoma es bortezomib.

12. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que es una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

40

13. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un procedimiento para el tratamiento o el retraso de la progresión de un trastorno proliferativo, en que dicho procedimiento comprende la administración simultánea, secuencial o separada de la combinación terapéutica a un sujeto que la necesita.

45

14. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 mezclada con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

15. Un paquete comercial que comprende, en un medio contenedor adecuado, (a) un compuesto de la fórmula (I) según se define anteriormente y (b) uno o más agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consta de un agente alquilante o un derivado de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I, un inhibidor de la topoisomerasa II, bevacizumab, cetuximab, erlotinib o gefitinib, un agente antimicótico, un inhibidor del proteasoma y navitoclax (ABT-263), en que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o cualquier hidrato de los mismos, junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial de los mismos.