(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 672 627**

(51) Int. CI.:

A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2007 PCT/EP2007/000818**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2007 WO07088034**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2007 E 07711417 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 1983984**

(54) Título: **Tratamiento de la esclerosis tuberosa**

(30) Prioridad:

02.02.2006 GB 0602123
22.02.2006 GB 0603568
07.03.2006 GB 0604593
22.03.2006 GB 0605760
16.05.2006 GB 0609698

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2018

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

BERG, WILLIAM;
BENEDETTO, JOHN;
ELMROTH, INGRID;
LANE, HEIDI;
LEBWOHL, DAVID;
SELLERS, WILLIAM y
STUMM, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Tratamiento de la esclerosis tuberosa

La presente solicitud se refiere a métodos para tratar y prevenir trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa (TSC), por ejemplo, esclerosis tuberosa.

Los trastornos neurocutáneos como se usan en este documento incluyen trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa (TSC), por ejemplo, esclerosis tuberosa y trastornos relacionados y neurofibromatosis tipo 1 y trastornos relacionados.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el complejo de esclerosis tuberosa (TSC) representan dos trastornos neurocutáneos en los que las personas afectadas desarrollan tumores con mayor frecuencia.

El TSC es un trastorno autosómico dominante caracterizado por hamartomas benignos generalizados, epilepsia, retraso mental y autismo. El TSC está relacionado con mutaciones en los genes supresores de tumores, TSC1 y TSC2. La mutación en cualquiera de estos dos genes conduce a las manifestaciones clínicas del TSC. Los síntomas clínicos comunes incluyen convulsiones, retraso mental, autismo, insuficiencia renal, angiofibromas faciales y rabdomiomas cardiacos, y, además, muchas personas afectadas tienen áreas similares a quistes dentro de ciertas regiones esqueléticas, particularmente los huesos de los dedos de manos y pies (falanges). Las lesiones cutáneas características incluyen áreas claramente definidas de disminución de la coloración de la piel (hipopigmentación) que se pueden desarrollar durante la infancia y nódulos rojizos relativamente pequeños que pueden aparecer en las mejillas y la nariz a partir desde aproximadamente los cuatro años. Estas lesiones rojizas finalmente se agrandan, se mezclan (se fusionan) y desarrollan una apariencia verrugosa (adenomas sebáceos). También se pueden desarrollar lesiones cutáneas adicionales, que incluyen áreas planas de "color café" de mayor pigmentación de la piel (manchas de café con leche); nódulos fibrosos benignos (fibromas) que surgen alrededor o debajo de las uñas; o lesiones ásperas, elevadas, "nudosas" (parches de shagreen) en la parte inferior de la espalda.

Si bien muchas de las características del TSC son de naturaleza neurológica, la disfunción renal es una característica común de la enfermedad. Aproximadamente el 70-80% de los pacientes con TSC desarrollan angiomiolipomas renales (AML). Las AML son tumores heterogéneos, benignos compuestos por tres tipos de células distintas, que incluyen el músculo liso, los vasos sanguíneos y las células adiposas. Los pacientes con TSC también presentan evidencia de una forma devastadora de enfermedad pulmonar llamada linfangioleiomiomatosis (LAM). LAM es una enfermedad (pulmón) enfermedad pulmonar quística única y rara que afecta predominantemente a mujeres premenopáusicas. Con el tiempo, las células musculares bloquean el flujo de aire, sangre y linfa hacia y desde los pulmones, lo que impide que los pulmones suministren oxígeno al resto del cuerpo. También se pueden encontrar tumores renales que a menudo son asintomáticos en pacientes con LAM, por ejemplo, los síntomas clínicos son disnea, tos crónica, sibilancias, neumotórax y dolor en el pecho. Estos síntomas ocurren y empeoran a medida que las células LAM migran al pulmón, lo que causa destrucción del parénquima quístico y falla respiratoria progresiva. LAM puede ocurrir como una condición independiente (LAM esporádica) o como una condición secundaria de TSC (TSC-LAM). Las AML son sintomáticas de tanto LAM (50% de los pacientes lo presentan) como de TSC (70% de los pacientes lo presentan), y no hay diferencias radiológicas, morfológicas o genéticas entre las AML de los dos trastornos.

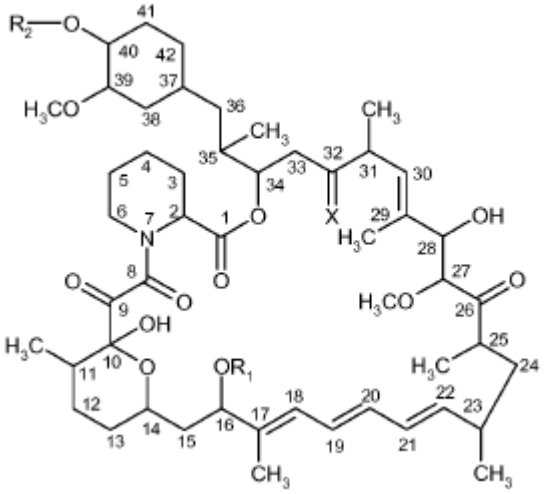
Se informa que las mutaciones genéticas de la esclerosis tuberosa son una causa de linfangioleiomiomatosis (LAM). Las mutaciones se encontraron en las células de angiomiolipoma y células LAM de cuatro mujeres con LAM. Las mutaciones no estaban presentes en las células pulmonares, renales o sanguíneas normales, lo que indica que estas mujeres con LAM no tienen la enfermedad hereditaria, la esclerosis tuberosa. La identificación de este vínculo genético entre la esclerosis tuberosa y el LAM esporádico es un paso importante en la investigación LAM (véase, por ejemplo, "Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporatic lymphyangioleiomyomatosis"; Carsillo, Astrinidis and Henske; PNAS 2000 97:6085-90).

Una parte de los pacientes con TSC desarrollarán astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA), que son tumores que progresan lentamente y que por lo general son asintomáticos hasta que ocurre una obstrucción ventricular, lo que resulta en una hidrocefalia aguda potencialmente mortal. Debido a la ubicación profunda de estos tumores, la resección quirúrgica es difícil y a menudo se asocia con una morbilidad significativa.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina es eficaz en la esclerosis tuberosa y tal compuesto es propenso al tratamiento de trastornos neurocutáneos en los que los individuos afectados desarrollan tumores con una frecuencia incrementada, tal como la esclerosis tuberosa, incluidos los trastornos relacionados.

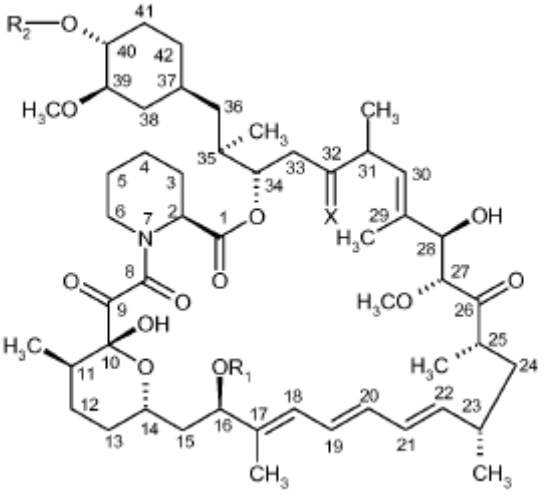
En un aspecto, la presente invención proporciona

1.1 Un compuesto de fórmula



I

por ejemplo, incluyendo un compuesto de fórmula



I_S

en la que

R_1 es CH_3,

R_2 es $-CH_2-CH_2-OH$,

y

X es = O,

para uso en el tratamiento de trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, en los que los trastornos son angiomiolipomas renales (AML), linfangioleiomiomatosis (LAM) y/o astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA); y/o para uso en el tratamiento de síntomas asociados con trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, en los que los síntomas son convulsiones, en los que se administra 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina por vía oral en dosis de 2.5 mg hasta 15 mg. Se proporcionan realizaciones específicas como se establece a continuación en las reivindicaciones dependientes.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento según los aspectos anteriores.

La presente invención también describe 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en el tratamiento de trastornos neurocutáneos.

La presente invención proporciona además

1.2 Un compuesto de fórmula I en la que R_1, R_2 y X son como se definen anteriormente,

para uso en el tratamiento de trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, para inducir la regresión de trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, para tratar síntomas asociados a trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, para el tratamiento de trastornos asociados a trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa y/o para inhibir o controlar los trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa,

por ejemplo, en el que los trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa incluyen esclerosis tuberosa, angiomiolipomas renales (ALM), linfangioleiomiomatosis (LAM), subependimales y/o astrocitomas de células gigantes (SEGA).

La 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina también se conoce con el nombre de everolimus.

La 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina también se designa en este documento como "compuesto del TSC de (según) la presente invención".

La presente invención proporciona

1.3 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en el tratamiento de trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de TSC de la presente invención.

1.4 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en un método de inducción de la regresión de trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de TSC de la presente invención.

1.5 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en el tratamiento de síntomas asociados con trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de TSC de la presente invención.

1.6 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en un método de inhibición o control de trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de TSC de la presente invención.

La presente invención proporciona además

1.7 Un compuesto para uso como se indica en 1.1, 1.2 a 1.6, en el que un compuesto de la presente invención es 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina (por ejemplo, en este documento también designado como "Compuesto A").

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona

2.1 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso como se indica en 1.1, 1.7 y 1.2 a 1.6 anteriormente, para tratar la esclerosis tuberosa.

2.2 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso como se indica en 1.1, 1.7 y 1.2 a 1.6 anteriormente, para tratar angiomiolipomas renales (ALM).

2.3 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso como se indica en 1.1, 1.7 y 1.2 a 1.6 anteriormente, para tratar la linfangioleiomiomatosis (LAM).

2.4 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso como se indica en 1.1, 1.7 y 1.2 a 1.6 anteriormente, para tratar la hidrocefalia aguda, por ejemplo, resultante de astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA).

El compuesto de la presente invención 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para cualquier uso como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente, por ejemplo, incluyendo los aspectos preferidos como se define anteriormente, se usa preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona

4.1 Una composición farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, portador y/o diluyente apropiado, por ejemplo, incluyendo cargas, aglutinantes, disgregantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, azúcares o edulcorantes, fragancias, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión

osmótica y/o soluciones reguladoras; para cualquier uso como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente, por ejemplo, incluyendo aspectos preferidos como se define anteriormente.

El compuesto de la presente invención, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, se puede usar para cualquier uso y en cualquier composición farmacéutica como se proporciona por la presente invención solo o en combinación con uno o más, al menos una, segunda sustancia farmacéutica.

La presente invención también proporciona

5.1 Una combinación de un compuesto de TSC de la presente invención con al menos una segunda sustancia farmacéutica, para cualquier uso como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente, por ejemplo, incluyendo aspectos preferidos como se define anteriormente.

5.2 Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia farmacéutica, para cualquier uso como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente, por ejemplo, incluyendo aspectos preferidos como se define anteriormente.

5.3 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de TSC de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia farmacéutica y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para cualquier uso como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente, por ejemplo, incluyendo aspectos preferidos como se define anteriormente.

5.4 Un compuesto de TSC de la presente invención en combinación con una segunda sustancia farmacéutica, para cualquier uso como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente, por ejemplo, incluyendo aspectos preferidos como se define anteriormente.

5.5 Un compuesto de TSC de la presente invención en combinación con al menos una segunda sustancia farmacéutica para cualquier uso como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente, por ejemplo, incluyendo aspectos preferidos como se define anteriormente.

5.6 Un compuesto de TSC de la presente invención para cualquier uso como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente, por ejemplo, incluyendo aspectos preferidos como se define anteriormente, que comprende la administración conjunta, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de TSC de la presente invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica, por ejemplo, en forma de una combinación o composición farmacéutica.

5.7 Un compuesto de TSC de la presente invención para uso como se define en 5.6 anteriormente, en el que un compuesto de TSC de la presente invención se administra intermitentemente.

Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las que un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica están en la misma formulación; kits, en los que se proporcionan un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica en formulaciones separadas en el mismo paquete, por ejemplo, con instrucciones para la administración conjunta; y combinaciones libres en las que un compuesto de la presente invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica se empaquetan por separado, pero se dan instrucciones para la administración concomitante o secuencial;

por ejemplo, en las que un compuesto de la presente invención es 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina.

La presente invención también proporciona

5.8 Un paquete farmacéutico que comprende una primera sustancia farmacéutica que es un compuesto de TSC de la presente invención y al menos una segunda sustancia farmacéutica, además de instrucciones para la administración combinada;

5.9 Un paquete farmacéutico que comprende un compuesto de TSC de la presente invención además de instrucciones para administración combinada con al menos una segunda sustancia farmacéutica;

5.10 Un paquete farmacéutico que comprende al menos una segunda sustancia farmacéutica además de instrucciones para administración combinada con un compuesto de TSC de la presente invención;

para cualquier uso como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente, por ejemplo, incluyendo aspectos preferidos como se define anteriormente.

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

La presente invención también proporciona

5.11 Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de TSC de la presente invención y una cantidad de una segunda sustancia farmacéutica, en la que las cantidades son apropiadas para producir un efecto terapéutico sinérgico;

5.12 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en el método para mejorar la utilidad terapéutica de un compuesto de TSC de la presente invención que comprende la administración conjunta, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y una segunda sustancia farmacéutica.

5.13 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en el método para mejorar la utilidad terapéutica de una segunda sustancia farmacéutica que comprende la administración conjunta, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de TSC de la presente invención y una segunda sustancia farmacéutica.

para uso como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente.

En una combinación farmacéutica como se define en 5.11 a 5.13 anteriormente la actividad de un compuesto de TSC de la presente invención o una segunda sustancia farmacéutica se puede potenciar en comparación con un único tratamiento, por ejemplo, el tratamiento combinado puede dar como resultado efectos sinérgicos o puede vencer la resistencia contra un compuesto de TSC de la presente invención o un agente quimioterapéutico, por ejemplo, cuando se usa como se define en 1.1, 1.7, 1.2 a 1.6, o 2.1 a 2.4 anteriormente.

Una combinación (farmacéutica), por ejemplo, composición según lo indicado en 5.1 a 5.13 comprende

a) un primer agente que es un compuesto de TSC de la presente invención y

b) una segunda sustancia farmacéutica como coagente que es un agente quimioterapéutico, por ejemplo, como se define en este documento en lo que sigue o a continuación.

El tratamiento proporcionado por la presente invención incluye profilaxis (prevención). Los trastornos como se usan en este documento incluyen enfermedades.

Para dicho tratamiento, la dosificación apropiada variará, por supuesto, dependiendo de, por ejemplo, la naturaleza química y los datos farmacocinéticos de un compuesto usado, el huésped individual, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de las afecciones que se tratan. Sin embargo, en general, para resultados satisfactorios en mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada incluye un rango

- desde aproximadamente 0.0001 g a aproximadamente 1.5 g, tal como de 0.001 g a 1.5 g;

- desde aproximadamente 0.001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, tal como de 0.01 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal,

por ejemplo, administrado en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

En un uso, combinación, combinación farmacéutica o composición farmacéutica proporcionada por la presente invención, un compuesto de la presente invención, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, se puede administrar según sea apropiado, por ejemplo, en dosis que son conocidas para los compuestos de la presente invención, por cualquier vía de administración, por ejemplo, por vía enteral, por ejemplo, por vía oral o parenteral. Por ejemplo, el everolimus se puede administrar, por ejemplo, por vía oral, en dosis desde 0.1 mg hasta 15 mg, tales como 0.1 mg a 10 mg. por ejemplo, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, o 10 mg, más preferiblemente desde 0.5 mg a 10 mg, por ejemplo, en forma de comprimidos (dispersables); por ejemplo, que comprende everolimus en forma de una dispersión sólida; por ejemplo, una dosificación semanal puede incluir hasta 70 mg, por ejemplo, 10 a 70 mg, tales como 30 a 50 mg, por ejemplo, dependiendo de la enfermedad que se está tratando.

Se puede administrar una segunda sustancia farmacéutica en terapia de combinación según sea apropiado, por ejemplo, según un método convencional, por ejemplo, análogamente a las indicaciones de administración dadas para un medicamento específico para un solo tratamiento.

Una segunda sustancia farmacéutica como se usa en este documento se puede administrar por cualquier ruta convencional, por ejemplo por vía enteral, por ejemplo, incluyendo administración nasal, bucal, rectal, oral; parenteralmente, por ejemplo, incluyendo administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracardíaca, subcutánea, infusión intraósea, transdérmica (difusión a través de la piel intacta), transmucosa (difusión a través de una membrana mucosa), administración mediante inhalación; por vía tópica; por ejemplo, administración epicutánea, intranasal, intratraqueal; intraperitoneal (infusión o inyección en la cavidad peritoneal); epidural (peridural) (inyección

o infusión en el espacio epidural); intratecal (inyección o infusión en el líquido cefalorraquídeo); intravítrea (administración a través del ojo); o a través de dispositivos médicos, por ejemplo, para administración local, por ejemplo, stents;

por ejemplo, en forma de comprimidos recubiertos o no recubiertos, cápsulas, soluciones (inyectables), soluciones de infusión, soluciones sólidas, suspensiones, dispersiones, dispersiones sólidas; por ejemplo, en forma de ampollas, viales, en forma de cremas, geles, pastas, inhaladores en polvo, espumas, tinturas, barras de labios, gotas, aerosoles, o en forma de supositorios.

Una segunda sustancia farmacéutica como se usa en este documento se puede administrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en forma libre; opcionalmente en forma de un solvato. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden fabricar de acuerdo, por ejemplo, análogamente, con un método convencional, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Las formas de dosificación unitarias pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1500 mg, tal como de 1 mg a aproximadamente 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden una segunda sustancia farmacéutica como se describe en este documento, se pueden proporcionar según sea apropiado, por ejemplo, de acuerdo, por ejemplo, análogamente, con un método convencional, o como se describe en este documento para una composición farmacéutica de la presente invención.

El uso en un método para tratar enfermedades mediadas a través del complejo de esclerosis tuberosa incluye enfermedades que son el resultado de una ruta defectuosa de Tsc en un sujeto.

Una "ruta Tsc defectuosa" incluye la regulación de la ruta Tsc que produce un efecto biológico que causa efectos adversos sobre una célula o tejido dentro de la ruta Tsc, por ejemplo, fenotípica, genética, bioquímica y molecularmente, que se manifiesta en la enfermedad de la esclerosis tuberosa. Una ruta de TSC defectuosa se pueden identificar como apropiada, por ejemplo, según un método como convencional.

La esclerosis tuberosa incluye disfunciones que son de naturaleza neurológica y disfunción renal. Los síntomas y enfermedades asociadas con la enfermedad de la esclerosis tuberosa, por ejemplo, incluyen convulsiones, retraso mental, autismo, insuficiencia renal, angiofibromas faciales y rabdomiomas cardiacos; áreas similares a quistes dentro de ciertas regiones esqueléticas, particularmente huesos de los dedos de manos y pies (falanges); lesiones cutáneas características que incluyen áreas claramente definidas de disminución de la coloración de la piel (hipopigmentación), nódulos rojizos relativamente pequeños que pueden aparecer en las mejillas y la nariz, lesiones rojizas que eventualmente se agrandan, se combinan (se fusionan) y desarrollan una apariencia verrugosa (adenomas sebáceos), áreas planas "de color café" de pigmentación aumentada de la piel (manchas de color café con leche); benignos, nódulos fibrosos (fibromas), por ejemplo, surgiendo alrededor o debajo de las uñas; o lesiones "nudosas" ásperas, elevadas, (parches de shagreen) en la parte inferior de la espalda, hipertrofia que se refiere a la ampliación o sobrecrecimiento de un órgano o parte del cuerpo debido a un aumento en el tamaño de sus células constituyentes, por ejemplo, hipertrofia ventricular derecha, miocardiopatía hipertrófica, hipertrofia prostática benigna; angiomiolipomas renales (AML), por ejemplo, manifestándose en tumores heterogéneos, benignos, por ejemplo, compuesto de tres tipos de células distintas, que incluyen músculo liso, vasos sanguíneos y células adiposas; una forma devastadora de enfermedad pulmonar, tal como linfangioleiomiomatosis (LAM), flujo bloqueado de aire, sangre y linfa hacia y desde los pulmones, tumores renales asociados con LAM, disnea, tos crónica, sibilancias, neumotórax y dolor en el pecho, destrucción del parénquima quístico, insuficiencia respiratoria progresiva.

Por la expresión "segunda sustancia farmacéutica" como se usa en este documento se entiende cualquier agente quimioterapéutico distinto de un compuesto de la presente invención, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina. Por ejemplo, una segunda sustancia farmacéutica como se usa en este documento incluye, por ejemplo, fármacos contra el cáncer, antiinflamatorios y/o inmunomoduladores y/o fármacos antialérgicos, antipruriginosos, astringentes, anestésicos locales.

Por ejemplo, en el caso de un compuesto de TSC de la presente invención, una segunda sustancia farmacéutica como se usa en este documento incluye, por ejemplo, fármacos que son útiles en el tratamiento de síntomas asociados con trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, tales como fármacos, útiles para el tratamiento de la esclerosis tuberosa, angiomiolipomas renales (ALM), linfangioleiomiomatosis (LAM), subependimales y/o astrocitomas de células gigantes (SEGA) y/o síntomas y/o trastornos asociados a los mismos;

Fármacos contra el cáncer que son propensos a ser útiles como pareja de combinación con cualquier compuesto de la presente invención, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, por ejemplo, propenso a ser útil según la presente invención, por ejemplo, incluyen

i. un esteroide; por ejemplo, prednisona.

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

iii. un adyuvante; que mejora el enlace 5-FU-TS así como también un compuesto que dirige, disminuye o inhibe, fosfatasa alcalina, tal como la leucovorina, el levamisol.

iv. un antagonista de la corteza suprarrenal; que dirige, disminuye o inhibe la actividad de la corteza suprarrenal y cambia el metabolismo periférico de los corticosteroides, lo que resulta en una disminución de los 17-hidroxicorticosteroides, como el mitotano.

v. un inhibidor de la ruta AKT; tal como un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la Akt, también conocida como proteína quinasa B (PKB), tal como la deguelina, que también se conoce como 3H-bis [1]benzopirano [3,4-b: 6', 5' -e]piran-7 (7aH)-ona, 13,13a-dihidro-9,10-dimetoxi-3,3-dimetil-, (7aS, 13aS)-(9Cl); y triciribina, que también se conoce como 1,4,5,6,8-pentaazaacenaftilano-3-amina, 1,5-dihidro-5-metil-1-®-D-ribofuranosilo-(9Cl).

vi. un agente de alquilación; que causa la alquilación del ADN y da como resultado roturas en las moléculas de ADN así como reticulación de las cadenas gemelas, interfiriendo de este modo con la replicación del ADN y la transcripción de ARN, tales como clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, estramustina; nitrosueras, tales como carmustina, fotemustina, lomustina, estreptozocina (estreptozotocina, STZ), BCNU; Gliadel; dacarbazina, mecloretamina, por ejemplo, en forma de un clorhidrato, procarbazina, por ejemplo, en forma de un clorhidrato, tiotepa, temozolomida, mostaza nitrogenada, mitomicina, altretamina, busulfán, estramustina, uramustina. La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada CYCLOSTIN®; ifosfamida como HOLOXAN®, temozolomida como TEMODAR®, mostaza nitrogenada como MUSTARGEN®, estramustina como EMYCT®, estreptozocina como ZANOSAR®.

vii. un inhibidor de la angiogénesis; que dirige, disminuye o inhibe la producción de nuevos vasos sanguíneos, por ejemplo, que dirige a metionina aminopeptidasa-2 (MetAP-2), proteína 1 inflamatoria de macrófagos (MIP-1alfa), CCL5, TGFbeta, lipoxigenasa, ciclooxigenasa y topoisomerasa, o que dirige indirectamente a la síntesis de p21, p53, CDK2 y colágeno, por ejemplo, incluyendo fumagilina, que se conoce como ácido 2,4,6,8-decatetranedioico, mono [(3R, 4S, 5S, 6R)-5-metoxi-4-[(2R, 3R)-2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2.5]oct-6-il]éster, (2E, 4E, 6E, 8E)-(9CI); shikonina, que también se conoce como 1,4-naftalendiona, 5,8-dihidroxi-2-[(1R)-1-hidroxi-4-metil-3-pentenil]-(9CI); tranilast, que también se conoce como ácido benzoico, 2-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2-propenil]amino]-(9Cl); ácido ursólico; suramina; bengamida o un derivado de la misma, talidomida, TNP-470.

viii. un antiandrógeno; que bloquea la acción de los andrógenos de origen suprarrenal y testicular que estimulan el crecimiento del tejido prostático normal y maligno, tal como la nilutamida; bicalutamida (CASODEX®), que se puede formular, por ejemplo, como se describe en el documento US4636505.

ix. un antiestrógeno; que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos, por ejemplo, incluyendo un inhibidor de la aromatasa, que inhibe la producción de estrógenos, es decir, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente, por ejemplo, incluyendo atamestano, exemestano, formestano, aminoglutetimida, roglitimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol, letrozol, toremifeno; bicalutamida; flutamida; tamoxifeno, citrato de tamoxifeno; tamoxifeno; fulvestrant; raloxifeno, clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno puede ser, por ejemplo, administrado en la forma como se comercializa, por ejemplo, NOLVADEX®; y el clorhidrato de raloxifeno se comercializa como EVISTA®. El fulvestrant se puede formular como se describe en US4659516 y se comercializa como FASLODEX®.

x. un agente antihipercalcemia; que se usa para tratar la hipercalcemia, tales como el hidrato de nitrato de galio (III); y pamidronato disódico.

xi. un antimetabolito; que inhibe o interrumpe la síntesis de ADN que da como resultado la muerte celular, tal como 6-mercaptopurina; citarabina; fludarabina; flexuridina; fluorouracilo; 5-fluorouracilo(5-FU), floxuridina (5-FUdR), capecitabina; raltitrexed; metotrexato; cladribina; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; tioguanina; 6-tioguanina, hidroxiurea; agentes de desmetilación de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina; edatrexato; antagonistas de ácido fólico tales como pemetrexed. Capecitabina y gemcitabina se pueden administrar por ejemplo, en la forma comercializada, como XELODA® y GEMZAR®.

xii. un inductor de apoptosis; que induce la serie normal de eventos en una célula que conduce a su muerte, por ejemplo, inducir selectivamente el inhibidor de mamífero unido a X de la proteína de apoptosis XIAP, o por ejemplo, regulación negativa de BCL-xL; tal como etanol, 2-[[3-(2,3-diclorofenoxi)propil]amino]-(9Cl); ácido gambógico; embelina, que también se conoce como 2,5-ciclohexadieno-1,4-diona, 2,5-dihidroxi-3-undecilo; trióxido de arsénico (TRISENOX®).

xiii. un inhibidor de aurora quinasa; que dirige, disminuye o inhibe las etapas posteriores del ciclo celular desde el punto de control G2/M hasta el punto de control mitótico y la mitosis tardía; tales como binucleina 2, que también se conoce como metanimidamida, N'-[1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-ciano-1H-pirazol-5-il]-N, N-dimetil-(9Cl))

xiv. un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK); que dirige, disminuye o inhibe el desarrollo de células B humanas y murinas; tales como el ácido terreico.

xv. un inhibidor de calcineurina; que dirige, disminuye o inhibe la vía de la activación de las células T, tal como la cipermetrina, que también se conoce como ácido ciclopropanocarboxílico, éster 3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetil-ciano (3-fenoxifenil)metílico (9Cl); deltametrina, que también se conoce como ácido ciclopropanocarboxílico, éster 3-(2,2-dibromoetenil)-2,2-dimetil-(S)-ciano (3-fenoxifenil) metílico, (1R, 3R)-(9Cl); fenvalerato, que también se conoce como ácido bencenoacético, éster 4-cloro-α-(1-metiletil) -ciano (3-fenoxifenil) metílico (9Cl); y Tyrphostin 8; pero excluyendo ciclosporina o FK506.

xvi. un inhibidor de CaM quinasa II; que dirige, disminuye o inhibe las CaM quinasas; constituir una familia de enzimas estructuralmente relacionadas que incluyen fosforilasa quinasa, miosina quinasa de cadena ligera y quinasas CaM I-IV; tal como ácido 5-isoquinolinesulfónico, éster 4-[(2S)-2-[(5-isoquinolinilsulfonil)metilamino]-3-oxo-3-(4-fenil-1-piperazinil)propil]fenilo (9Cl); bencenosulfonamida, N-[2-[[[3-(4-clorofenil)-2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-(9Cl).

xvii. un inhibidor de la tirosina fosfatasa CD45; que dirige, disminuye o inhibe la desfosforilación de los residuos de pTyr reguladores en las proteínas-tirosina quinasas de la familia Src, lo que ayuda en el tratamiento de una variedad de trastornos inflamatorios e inmunes; tales como ácido fosfónico, [[2-(4-bromofenoxi)-5-nitrofenil]hidroximetil]-(9Cl).

xviii. un inhibidor de fosfatasa CDC25; que dirige, disminuye o inhibe la desfosforilación sobreexpresada de quinasas dependientes de la ciclina en tumores; tales como 1,4-naftalendiona, 2,3-bis [(2-hidroetil) tio]-(9Cl).

xix. un inhibidor de la quinasa CHK; que dirige, disminuye o inhibe la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2; tales como debromohimenialdisina. Los objetivos de un inhibidor de la quinasa CHK son CHK1 y/o CHK2.

xx. un agente de control para la regulación de genisteína, olomucina y/o tirfostinas; tal como daidzein, que también se conoce como 4H-1-benzopiran-4-ona, 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-(9Cl); Iso-Olomoucine y Tyrphostin 1.

xxi. un inhibidor de ciclooxigenasa; por ejemplo, incluyendo inhibidores de Cox-2; que dirige, disminuye o inhibe la enzima cox-2 (ciclooxigenasa-2); tal como 1H-indol-3-acetamida, 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-N-(2-feniletil)-(9Cl); ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, por ejemplo, celecoxib (CELEBREX®), rofecoxib (VIOXX®), etoricoxib, valdecoxib; o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenil acético, lumiracoxib; y celecoxib.

xxii. un inhibidor de cRAF quinasa; que dirige, disminuye o inhibe la regulación positiva de E-selectina y la molécula-1 de adhesión vascular inducida por TNF; tal como 3-(3,5-dibromo-4-hidroxibencilideno)-5-yodo-1,3-dihidroindol-2-ona; y benzamida, 3-(dimetilamino) -N-[3-[(4-hidroxibenzoil) amino]-4-metilfenil]-(9Cl). Las raf quinasas juegan un papel importante como quinasas reguladoras de la señal extracelular en la diferenciación celular, la proliferación y la apoptosis. Un objetivo de un inhibidor de cRAF quinasa incluye, pero no está limitado, a RAF1.

xxiii. un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina; que dirige, disminuye o inhibe la quinasa dependiente de ciclina que juega un papel en la regulación del ciclo celular de mamífero; tal como N9-isopropil-olomoucina; olomoucina; purvalanol B, que también se conoce como ácido benzoico, 2-cloro-4-[[2-[[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]-9-(1-metiletil)-9Hpurin-6-il]amino]-(9Cl); roascovitina; indirrubina, que también se conoce como 2H-indol-2-ona, 3-(1,3-dihidro-3-oxo-2Hindol-2-ilideno)-1,3-dihidro-(9Cl); kenpaullona, que también se conoce como indolo[3,2-d][1]benzazepin-6 (5H)-ona, 9-bromo-7,12-dihidro-(9Cl); purvalanol A, que también se conoce como 1-butanol, 2-[[6-[(3-clorofenil)amino]-9-(1-metiletil)-9H-purin-2-il]amino]-3-metil-, (2R)-(9Cl); indirubin-3'-monooxima. La progresión del ciclo celular está regulada por una serie de eventos secuenciales que incluyen la activación y posterior inactivación de quinasas dependientes de ciclina (Cdks) y ciclinas. Las Cdk son un grupo de serina/treonina quinasas que forman complejos heterodiméricos activos uniéndose a sus subunidades reguladoras, las ciclinas. Ejemplos de objetivos de un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina incluyen, pero no se limitan a, CDK, AHR, CDK1, CDK2, CDK5, CDK4/6, GSK3beta, y ERK.

xxiv. un inhibidor de cisteína proteasa; que dirige, disminuye o inhibe la cisteína proteasa que desempeña un papel vital en el recambio celular de mamíferos y la apotosis; tal como 4-morfolinacarboxamida, N-[(1S)-3-fluoro-2-oxo-1-(2-feniletil)propil]amino]-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-(9Cl).

xxv. un intercalador de ADN; que se une al ADN e inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteína; tales como plicamicina, dactinomicina.

xxvi. un interruptor de cadena de ADN; que causa la escisión de la cadena de ADN y da como resultado la inhibición de la síntesis de ADN, la inhibición de la síntesis de ARN y de proteínas; tales como la bleomicina.

xxvii. un inhibidor de ligasa E3; que dirige, disminuye o inhibe la ligasa E3 que inhibe la transferencia de cadenas de ubiquitina a proteínas, marcándolas por la degradación en el proteasoma; tal como N-((3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil) propionil) sulfanilamida.

xxviii. una hormona endocrina; que al actuar principalmente sobre la glándula pituitaria provoca la supresión de hormonas en los hombres, el efecto neto es una reducción de la testosterona a los niveles de castración; en las mujeres, tanto el estrógeno ovárico como la síntesis de andrógenos están inhibidos; tal como leuprolida; megestrol, acetato de megestrol.

xxix. compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de receptores de tirosina quinasas (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros), tal como compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a miembros de la familia de tirosina quinasas receptoras del EGF, por ejemplo, receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a ligandos relacionados con EGF o EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales descritos genéricamente y específicamente en el documento WO 9702266, por ejemplo, el compuesto del ej. 39, documentos EP0564409, WO9903854, EP0520722, EP0566226, EP0787722, EP0837063, US5747498, WO9810767, WO9730034, WO9749688, WO9738983 y, especialmente, WO9630347, por ejemplo, un compuesto conocido como CP 358774, documento WO9633980, por ejemplo, un compuesto conocido como ZD 1839; y documento WO 9503283, por ejemplo, un compuesto conocido como ZM105180, por ejemplo, que incluye trastuzumab (HERCEPTIN ®), cetuximab, iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina que son por ejemplo, descritos en el documento WO03013541, erlotinib, gefitinib. Erlotinib se puede administrar en la forma en que se comercializa, por ejemplo, TARCEVA®, y gefitinib como IRESSA®, anticuerpos monoclonales humanos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico, incluyendo ABX-EGFR.

xxx. un inhibidor tirosina quinasa de EGFR, PDGFR; tales como inhibidores de quinasa de EGFR incluyendo tyrphostin 23, tyrphostin 25, tyrphostin 47, tyrphostin 51 y tyrphostin AG 825; 2-propenamida, 2-ciano-3-(3,4-dihidroxifenil)-N-fenil-(2E)-(9Cl); tyrphostin Ag 1478; lavendustin A; 3-piridinacetonitrilo, α-[(3,5-diclorofenil) metileno]-, (αZ)-(9CI); un ejemplo de un inhibidor de tirosina quinasa de EGFR, PDGFR, por ejemplo, incluye tyrphostin 46. El inhibidor de la tirosina quinasa de PDGFR incluyendo tyrphostin 46. Los objetivos de un inhibidor de quinasa de EGFR incluyen guanilil ciclasa (GC-C) HER2, EGFR, PTK y tubulina.

xxxi. un inhibidor de farnesiltransferasa; que dirige, disminuye o inhibe la proteína Ras; tal como ácido α-hidroxfarnesilfosfónico; ácido butanoico, 2-[[(2S) -2-[[(2S, 3S) -2-[[(2R) -2-amino-3-mercaptopropil]amino]-3-metilpentil]oxi]-1-oxo -3-fenilpropil]amino]-4-(metilsulfonil) -, 1-metiletil éster, (2S)-(9cl); manumicina A; L-744,832 o DK8G557, tipifarnib (R115777), SCH66336 (Ionafarnib), BMS-214662,

xxxii. un inhibidor de la quinasa Flk-1; que dirige, disminuye o inhibe la actividad de la tirosina quinasa Flk-1; tal como 2-propenamida, 2-ciano-3-[4-hidroxi-3,5-bis (1-metiletil) fenil]-N-(3-fenilpropil)-(2E)-(9Cl). Un objetivo de un inhibidor de la quinasa Flk-1 incluye, pero no se limita a, KDR.

xxxiii. un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3); que dirige, disminuye o inhibe la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK3); tales como indirubin-3'-monooxima. glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3; proteína quinasa tau I), una serina/treonina proteína quinasa altamente conservada y ubicuamente expresada, está implicada en las cascadas de transducción de señal de múltiples procesos celulares, la cual es una proteína quinasa que se ha demostrado que está implicada en la regulación de una matriz diversa de funciones celulares, incluida la síntesis de proteínas, la proliferación celular, la diferenciación celular, el ensamblaje/desensamblaje de microtúbulos y la apoptosis.

xxxiv. un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC); que inhibe la histona desacetilasa y que posee actividad antiproliferativa; tales como los compuestos descritos en el documento WO0222577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[(2-hidroxietil) [2-(1H-indol-3-il) etil]-amino]metil]fenil]-2E-2- propenamida y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il) -etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; ácido suberoilanilida hidroxámico (SAHA); éster piridin-3-ilmetílico del ácido [4-(2-amino-fenilcarbamoil) -bencil]-carbámico y derivados de los mismos; ácido butírico, piroxamida, tricostatina A, oxamflatina, apicidina, depsipéptido; depudecina; trapoxina, toxina HC, que también se conoce como ciclo [L-alanil-D-alanil-(S, 2S)--amino- oxooxiranoctanoil-D-prolil](9Cl); fenilbutirato de sodio, ácido suberoil bis-hidroxámico; Tricostatina A, BMS-27275, piroxamida, FR-901228, ácido valproico.

xxxv. un inhibidor de HSP90; que dirige, disminuye o inhibe la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90; se degrada, dirige, disminuye o inhibe las proteínas del cliente HSP90 a través de la ruta del ubiquitin proteosoma. Los compuestos que dirigen disminuyen o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alilamino, 17-

demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC. Otros ejemplos de un inhibidor de HSP90 incluyen geldanamicina, 17-demetoxi-17-(2-propenilamino)-(9Cl). Los objetivos indirectos potenciales de un inhibidor de HSP90 incluyen FLT3, BCR-ABL, CHK1, CYP3A5 * 3 y/o NQ01 * 2.

xxxvi. un inhibidor de la I-kappa B-alfa quinasa (IKK); que dirige, disminuye o inhibe NF-kappaB, tal como 2-propenonitrilo, 3-[(4-metilfenil) sulfonil]-(2E)-(9Cl).

xxxvii. un inhibidor del receptor de insulina tirosina quinasa; que modula las actividades de fosfatidilinositol 3-quinasa, proteína asociada a microtúbulos y S6 quinasas; tal como ácido hidroxil-2-naftalenilmetilfosfónico, LY294002.

xxxviii. un inhibidor de c-Jun quinasa N-terminal quinasa (JNK); que dirige, disminuye o inhibe la Jun N-terminal quinasa; tal como pirazoleantrona y/o galato de epigalocatequina. La Jun N-terminal quinasa (JNK), una proteína quinasa dirigida por serina, se implica en la fosforilación y activación de c-Jun y ATF2 y desempeña un papel significativo en el metabolismo, el crecimiento, la diferenciación celular y la apoptosis. Un objetivo para un inhibidor de quinasa JNK incluye, pero no se limita a, DNMT.

xxxix un agente aglutinante de microtúbulos; que actúa interrumpiendo la red microtubular que es esencial para la función celular mitótica e interfásica; tal como vinblastina, sulfato de vinblastina; alcaloides de vinca, tales como vincristina, sulfato de vincristina; vindesina; vinorelbina; taxanos, tales como docetaxel; paclitaxel; discodermólidos; colchicina, epotilonas y derivados de los mismos, por ejemplo, epotilona B o un derivado de la misma. El paclitaxel se comercializa como TAXOL®; docetaxel como TAXOTERE®; sulfato de vinblastina como VINBLASTIN R.P®; y sulfato de vincristina como FARMISTIN®. También se incluyen las formas genéricas de paclitaxel así como diversas formas de dosificación de paclitaxel. Las formas genéricas de paclitaxel incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de betaxolol. Diversas formas de dosificación de paclitaxel incluyen, pero no se limitan, nanopartículas de albúmina paclitaxel comercializadas como ABRAXANE®; ONXOL®, CYTOTAX®. La discodermolida puede obtenerse, por ejemplo, como se describe en el documento US5010099. También se incluyen derivados de epotolina que se describen en los documentos US6194181, WO98/0121, WO9825929, WO9808849, WO9943653, WO9822461 y WO0031247. Especialmente preferidos son Epotolina A y/o B.

xl. un inhibidor de quinasa de proteína activada por mitógeno (MAP); que dirige, disminuye o inhibe la proteína activada por mitógeno, tal como bencenosulfonamida, N-[2-[[[(4-clorofenil) -2-propenil]metil]amino]metil]fenil]-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-(9Cl). Las proteína quinasas activadas por mitógenos (MAP) son un grupo de proteína serina/treonina quinasas que se activan en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y median la transducción de señal desde la superficie de la célula al núcleo. Regulan varios fenómenos celulares fisiológicos y patológicos, que incluyen inflamación, muerte celular apoptótica, transformación oncogénica, invasión de células tumorales y metástasis.

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

xlii. un inhibidor de MEK; que dirige, disminuye o inhibe la actividad quinasa de MAP quinasa MEK; tal como Nexavar® (tosilato de sorafenib), butanodinitrilo, bis [amino [2-aminofenil) tio]metileno]-(9Cl). Un objetivo de un inhibidor de MEK incluye, pero no se limita a ERK. Un objetivo indirecto de un inhibidor de MEK incluye, pero no se limita a, ciclina D1.

xliii: un inhibidor del inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (MMP); que dirige, disminuye o inhibe una clase de enzima proteasa que cataliza selectivamente la hidrólisis de enlaces polipeptídicos incluyendo las enzimas MMP-2 y MMP-9 que implican en promover la pérdida de estructura tisular alrededor de los tumores y facilitar el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis tal como la actinonina, que también se conoce como butanodiamida, N-4-hidroxi-N1-[(1S) -1-[[(2S)-2-(hidroximetil) -1-pirrolidinil]carbonil]-2-metilpropil]-2-pentil-, (2R)-(9Cl); galato de epigalocatequina; inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos del colágeno; derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat; y su análogo biodisponible oralmente, marimastat, prinomastat, metastat, neovastat, tanomastat, TAA211, BMS-279251, BAY 12-9566, MMI270B o AAJ996. Un objetivo de un inhibidor de MMP incluye, pero no se limita a, polipéptido deformilasa.

xliv. un inhibidor de tirosina-quinasa de NGFR; que dirige, disminuye o inhibe la fosforilación de tirosina p140c-trk dependiente del factor de crecimiento nervioso; tal como tirfostina AG 879. Los objetivos de un inhibidor de tirosina-quinasa de NGFR incluyen, pero no se limitan a, HER2, FLK1, FAK, TrkA y/o TrkC. Un objetivo indirecto inhibe la expresión de RAF1.

xlv. un inhibidor de p38 MAP quinasa, que incluye un inhibidor de quinasa SAPK2/p38; que dirige, disminuye o inhibe p38-MAPK, que es un miembro de la familia MAPK, tal como fenol, 4-[4-(4-fluorofenil) -5-(4-piridinil) -1H-imidazol-2-il]-(9Cl). Un ejemplo de un inhibidor de la quinasa SAPK2/p38 incluye, pero no se limita a, benzamida, 3-(dimetilamino) -N-[3-[(4-hidroxibenzoil) amino]-4-metilfenil]-(9Cl). Un miembro de la familia MAPK es una

serina/treonina quinasa activada por fosforilación de residuos de tirosina y treonina. Esta quinasa está fosforilada y activada por muchas tensiones celulares y estímulos inflamatorios, que se cree están implicados en la regulación de respuestas celulares importantes, como la apoptosis y las reacciones inflamatorias.

xlvi. un inhibidor de p56 tirosina quinasa; que dirige, disminuye o inhibe la tirosina quinasa p56, que es una enzima que es una tirosina quinasa de la familia src específica de linfocitos, esencial para el desarrollo y la activación de las células T; tal como damnacanthal, que también se conoce como 2-antracenocarboxaldehído-9,10-dihidro-3-hidroxi-1metoxi-9,10-dioxo-(9Cl), Tyrphostin 46. Un objetivo de un inhibidor de tirosina quinasa p56 incluye, pero es no limitado a, Lck. Lck está asociado con los dominios citoplásmicos de CD4, CD8 y la cadena beta del receptor de IL-2, y se cree que está implicado en los primeros pasos de la activación de células T mediada por TCR.

xlvii. un inhibidor de PDGFR tirosina quinasa; que dirige, disminuye o inhibe la actividad de la tirosina quinasa del receptor C-kit (parte de la familia PDGFR), tal como que dirige, disminuye o inhibe la actividad de la familia de tirosina quinasas del receptor c-Kit, inhibiendo especialmente el receptor c-Kit. Ejemplos de objetivos de un inhibidor de tirosina quinasa de PDGFR incluyen, pero no se limitan, PDGFR, FLT3 y/o c-KIT; tal como tyrphostin AG 1296; tyrphostin 9; 1,3-butadieno-1,1,3-tricarbonitrilo, 2-amino-4-(1H-indol-5-il)-(9Cl); derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo, imatinib, IRESSA®. El PDGF desempeña un papel central en la regulación de la proliferación celular, la quimiotaxis y la supervivencia en células normales, así como en diversos estados de enfermedad tales como cáncer, aterosclerosis y enfermedad fibrótica. La familia de PDGF está compuesta de isoformas diméricas (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC y PDGF-DD), que ejercen sus efectos celulares al unirse diferencialmente a dos receptores de tirosina quinasas. PDGFR-α y PDGFR-β tienen masas moleculares de ~ 170 y 180 kDa, respectivamente.

xlviii. un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa; que dirige, disminuye o inhibe la PI 3-quinasa; tal como wortmannin, que también se conoce como 3H-Furo [4,3,2-de]indeno [4,5-h]-2-benzopiran-3,6,9-triona, 11-(acetiloxi)-1, 6b,7,8,9a, 10,11,11b-octahidro-1-(metoximetil) -9a, 11b-dimetil-, (1S, 6bR, 9aS, 11R, 11bR)-(9Cl); 8-fenil-2-(morfolin-4-il) -cromen-4-ona; quercetina, quercetina dihidrato. Se ha demostrado que la actividad PI 3-quinasa aumenta en respuesta a un número de estímulos hormonales y del factor de crecimiento, incluyendo insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento epidérmico, factor estimulante de colonias y factor de crecimiento de hepatocitos, y ha estado implicado en procesos relacionados con el crecimiento y la transformación celular. Un ejemplo de un objetivo de un inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa incluye, pero no se limita a, Pi3K.

xlix. un inhibidor de fosfatasa; que dirige, disminuye o inhibe la fosfatasa; tal como el ácido cantarídico; cantaridina; y L-leucinamida, N-[4-(2-carboxietenil)benzoil]glicil-L-α-glutamil-(E)-(9Cl). Las fosfatasas eliminan el grupo fosforilo y restauran la proteína a su estado desfosforilado original. Por consiguiente, el ciclo de fosforilación-defosforilación se puede considerar como un interruptor molecular de "encendido y apagado".

l. un agente de platino; que contiene platino e inhibe la síntesis de ADN formando entrecruzamiento intercadenas e intracadenas de moléculas de ADN; tal como carboplatino; cisplatino; oxaliplatino; cisplatino; satraplatino y agentes de platino tales como ZD0473. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, CARBOPLAT®; y oxaliplatino como ELOXATIN®.

li. un inhibidor de proteína fosfatasa, que incluye un inhibidor de PP1 y PP2 y un inhibidor de tirosina fosfatasa; que dirige, disminuye o inhibe la proteína fosfatasa. Ejemplos de un inhibidor de PP1 y PP2A incluyen ácido cantarídico y/o cantaridina. Ejemplos de un inhibidor de tirosina fosfatasa incluyen, pero no se limitan a, L-P-bromotetramisol oxalato; 2 (5H)-furanona, 4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-(1-oxohexadecil) -, (5R)-(9Cl); y ácido bencilfosfónico. El término "un inhibidor de PP1 o PP2", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que dirige, disminuye o inhibe las fosfatasas de proteína Ser/Thr. Las fosfatasas tipo I, que incluyen PP1, pueden ser inhibidas por dos proteínas termoestables conocidas como inhibidor-1 (I-1) e inhibidor-2 (I-2). Preferentemente, desfosforilan una subunidad de la fosforilasa quinasa. Las fosfatasas tipo II se subdividen en clases de fosfatasas espontáneamente activas (PP2A), dependientes de CA^{2+} (PP2B) y dependientes de Mg^{2+} (PP2C).

El término "inhibidor de tirosina fosfatasa", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la tirosina fosfatasa. Las proteínas tirosina fosfatasas (PTP) son adiciones relativamente recientes a la familia de la fosfatasa. Eliminan los grupos fosfato de los residuos de tirosina fosforilados de las proteínas. Las PTP presentan diversas características estructurales y desempeñan un papel importante en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación, la adhesión celular y la motilidad y la función del citoesqueleto. Ejemplos de objetivos de un inhibidor de tirosina fosfatasa incluyen, pero no se limitan a, fosfatasa alcalina (ALP), heparanasa, PTPasa y/o fosfatasa ácida prostática.

lii. un inhibidor de PKC y un inhibidor de la quinasa delta PKC: el término "un inhibidor de PKC", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que dirige, disminuye o inhibe la proteína quinasa C así como sus isoenzimas. La proteína quinasa C (PKC), una enzima ubicua dependiente de fosfolípidos, está implicada en la transducción de señales asociada con la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis. Ejemplos de un objetivo de un inhibidor de PKC incluyen, pero no se limitan a, MAPK y/o NF-kappaB. Ejemplos de un inhibidor de

PKC incluyen, pero no se limitan a, 1-H-pirrolo-2.5-diona, 3-[1-[3-(dimetilamino) propil]-1H-indol-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-(9Cl); bisindolilmaleimida IX; esfingosina, que se conoce como 4-octadeceno-1,3-diol, 2-amino-, (2S, 3R, 4E)-(9Cl); estaurosporina, que se conoce como 9,13-Epoxi-1H, 9H-diindolo [1,2,3-gh: 3', 2', 1'-lm]pirrolo [3,4-j][1,7]benzodiazonin-1-ona, derivados de estaurosporina tales como los descritos en el documento EP0296110, por ejemplo, midostaurina; 2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-11-(metilamino) -, (9S, 10R, 11R, 13R)-(9Cl); tyrphostin 51; e hipericina, que también se conoce como fenantro [1,10,9,8-opqra]perileno-7,14-diona, 1,3,4,6,8,13-hexahidroxi-10,11-dimetil-, estereoisómero (6Cl, 7Cl, 8Cl, 9Cl), UCN-01, safingol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina, llmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196. El término "inhibidor de la quinasa delta PKC", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que dirige, disminuye o inhibe las isozimas delta de PKC. La isozima delta es una isozima PKC convencional y depende de Ca^{2+}. Un ejemplo de un inhibidor de la quinasa delta PKC incluye, pero no se limita a, Rottlerin, que también se conoce como 2-Propen-1-ona, 1-[6-[(3-acetil-2,4,6-trihidroxi- 5-metilfenil) metil]-5,7-dihidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-8-il]-3-fenil-, (2E)-(9Cl).

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

liv. un inhibidor de proteosoma; que dirige, disminuye o inhibe el proteasoma, tal como la aclacinomicina A; gliotoxina; PS-341; MLN 341; bortezomib; Velcade. Ejemplos de objetivos de un inhibidor de proteosoma incluyen, pero no se limitan a, NADPH oxidasa que genera O(2) (-)-, NF-kappaB, y/o farnesiltransferasa, geraniltransferasa I.

lv. un inhibidor de PTP1 B; que dirige, disminuye o inhibe PTP1 B, un inhibidor de proteína tirosina quinasa; tal como Lleucinamida, N-[4-(2-carboxietenil) benzoil]glicil-L-α-glutamil-, (E)-(9Cl).

lvi. un inhibidor de proteína tirosina quinasa que incluye un inhibidor de tirosina quinasa de familia SRC; un inhibidor de la tirosina quinasa Syk; y un inhibidor de tirosina quinasa JAK-2 y/o JAK-3; El término "un inhibidor de proteína tirosina quinasa", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que dirige, disminuye o inhibe las proteínas tirosina quinasas. Las proteínas tirosina quinasas (PTK) desempeñan un papel clave en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación, el metabolismo, la migración y la supervivencia. Se clasifican como PTK receptoras y PTK no receptoras. Los receptores PTK contienen una única cadena polipeptídica con un segmento transmembrana. El extremo extracelular de este segmento contiene un dominio de unión a ligando de alta afinidad, mientras que el extremo citoplásmico comprende el núcleo catalítico y las secuencias reguladoras. Ejemplos de objetivos de un inhibidor de tirosina quinasa incluyen, pero no se limitan a, ERK1, ERK2, tirosina quinasa de Bruton (Btk), JAK2, ERK ½, PDGFR y/o FLT3. Ejemplos de objetivos indirectos incluyen, pero no se limitan a, TNF-alfa, NO, PGE2, IRAK, iNOS, ICAM-1 y/o E-selectina. Ejemplos de un inhibidor de tirosina quinasa incluyen, pero no se limitan, tyrphostin AG 126; tyrphostin Ag 1288; tyrphostin Ag 1295; geldanamicina; y genisteína.

Las tirosina quinasas no receptoras incluyen miembros de las familias Src, Tec, JAK, Fez, Abl, FAK, Csk y Syk. Se encuentran en el citoplasma así como en el núcleo. Exhiben una regulación de quinasas distinta, fosforilación de sustrato y función. La desregulación de estas quinasas también se ha relacionado con varias enfermedades humanas.

El término "un inhibidor de tirosina quinasa de familia SRC", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que dirige, disminuye o inhibe SRC. Ejemplos de un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia SRC incluyen, pero no se limitan a, PP1, que también se conoce como 1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina, 1-(1,1-dimetiletil)-3-(1-naftalenil)-(9Cl); y PP2, que también se conoce como 1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina, 3-(4-clorofenil) -1-(1,1-dimetiletilo)-(9Cl).

El término "inhibidor de tirosina quinasa Syk", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que dirige, disminuye o inhibe a Syk. Ejemplos de objetivos para un inhibidor de la tirosincinasa Syk incluyen, pero no se limitan a, Syk, STAT3 y/o STAT5. Un ejemplo de un inhibidor de la tirosincinasa Syk incluye, pero no se limita a, piceatannol, que también se conoce como 1,2-bencenodiol, 4-[(1E) -2-(3,5-dihidroxifenil) etenil]-(9Cl).)

El término "un inhibidor de tirosina quinasa Janus (JAK-2 y/o JAK-3)", como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que dirige, disminuye o inhibe tirosina quinasa Janus. El inhibidor de la tirosina quinasa Janus presenta agentes antileucémicos con propiedades antitrombóticas, antialérgicas e inmunosupresoras. Los objetivos de un inhibidor de tirosina quinasa JAK-2 y/o JAK-3 incluyen, pero no se limitan a, JAK2, JAK3, STAT3. Un objetivo indirecto de un inhibidor de tirosina quinasa JAK-2 y/o JAK-3 incluye, pero no se limita a, CDK2. Ejemplos de un inhibidor de tirosina quinasa JAK-2 y/o JAK-3 incluyen, pero no se limitan, Tyrphostin AG 490; y 2-naftil vinil cetona.

Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo, incluyen PD180970; AG957; o NSC 680410.

lvii. un retinoide; que dirigen, disminuyen o inhiben los receptores dependientes de retinoides; tal como isotretinoína, tretinoína.

lviii. un inhibidor de elongación de ARN polimerasa II; que dirige, disminuye o inhibe la p70S6 quinasa nuclear y citosólica estimulada por insulina en células CHO; dirige, disminuye o inhibe la transcripción de la ARN polimerasa II, que puede depender de la caseína quinasa II; y dirige, disminuye o inhibe la rotura de vesículas germinales en ovocitos bovinos; tales como 5,6-dicloro-1-beta-D-ribofuranosilbencimidazol.

lvix. un inhibidor de serina/treonina quinasa; que inhibe las serina/treonina quinasas; tal como 2-aminopurina, también conocida como 1H-purin-2-amina (9Cl). Un ejemplo de un objetivo de un inhibidor de serina/treonina quinasa incluye, pero no se limita a, proteína quinasa dependiente de ARNdc (PKR). Ejemplos de objetivos indirectas de un inhibidor de serina/treonina quinasa incluyen, pero no se limitan a, MCP-1, NF-kappaB, elF2alfa, COX2, RANTES, IL8, CYP2A5, IGF-1, CYP2B1, CYP2B2, CYP2H1, ALAS-1, HIF-1, eritropoyetina y/o CYP1A1.

lx. un inhibidor de la biosíntesis de esterol; que inhibe la biosíntesis de esteroles, tal como colesterol; tal como la terbinadina. Ejemplos de objetivos para un inhibidor de la biosíntesis de esteroles incluyen, pero no se limitan a, escualeno epoxidasa y CYP2D6.

lxi. un inhibidor de topoisomerasa; incluyendo un inhibidor de topoisomerasa I y un inhibidor de topoisomerasa II. Ejemplos de un inhibidor de topoisomerasa I incluyen, pero no se limitan, topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecán y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (el compuesto designado como A1 en el documento WO9917804); sal de acetato de 10-hidroxicamptotecina; etopósido; clorhidrato de idarrubicina; clorhidrato de irinotecán; tenipósido; topotecán, clorhidrato de topotecán; doxorrubicina; epirrubicina, clorhidrato de epirrubicina; mitoxantrona, clorhidrato de mitoxantrona; daunorrubicina, clorhidrato de daunorrubicina, dasatinib (BMS-354825). Irinotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CAMPTOSAR®. Topotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial HYCAMTIN®. El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se usa en este documento, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorrubicina, incluida la formulación liposómica, por ejemplo, CAELYX®, daunorrubicina, incluida la formulación liposómica, por ejemplo, DAUNOSOME®, epirrubicina, idarrubicina y nemorubicina; las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona; y las podofillotoxinas etopósido y tenipósido. Etopósido se comercializa como ETOPOPHOS®; tenipósido como VM 26-BRISTOL®; doxorrubicina como ADRIBLASTIN® o ADRIAMYCIN®; epirubicina como FARMORUBICIN® idarrubicina como ZAVEDOS®; y mitoxantrona como NOVANTRON®.

lxii. Inhibidor de tirosina quinasa de VEGFR; que dirige, disminuye y/o inhibe los factores de crecimiento y las citoquinas angiogénicos conocidos implicados en la modulación de la angiogénesis normal y patológica. La familia VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) y sus receptores correspondientes tirosina quinasas [VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR) y VEGFR- 3 (Flt-4)] juegan un papel primordial e indispensable en la regulación de las múltiples facetas de los procesos angiogénicos y linfangiogénicos. Un ejemplo de un inhibidor de tirosina quinasa de VEGFR incluye 3-(4-dimetilaminobencilidenil)-2-indolinona. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de VEGFR son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la tirosina quinasa receptora de VEGF, inhiben un receptor de VEGF o se unen a VEGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales descritos genéricamente y específicamente en el documento WO9835958, por ejemplo, 1-(4-cloroanilino) -4-(4-piridilmetil) ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, el succinato, o en los documentos WO0009495, WO0027820, WO0059509, WO9811223, WO0027819 y EP0769947; por ejemplo, los descritos por M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996, por Z. Zhu et al in Cancer Res. 58,1998,3209-3214, y por J. Mordenti et al en Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21,1999; en los documentos WO0037502 y WO9410202; Angiostatina, descrita por M. S. O'Reilly et al, Cell 79,1994,315-328; Endostatina descrita por M.S. O'Reilly et al, Cell 88,1997,277-285; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, por ejemplo, RhuMab (bevacizumab). Por anticuerpo se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que muestren la actividad biológica deseada. Un ejemplo de un inhibidor de VEGF-R2, por ejemplo, incluye axitinib,

lxiii. un agonista de gonadorelina, como abarelix, goserelina, acetato de goserelina,

lxiv. un compuesto que induce procesos de diferenciación celular, tales como el ácido retinoico, alfa, gamma u 8 tocoferol o alfa, gamma u 8 tocotrienol.

lxv. un bisfosfonato, por ejemplo, incluyendo ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico.

lxvi. un inhibidor de heparanasa que previene la degradación del sulfato de heparano, por ejemplo, PI-88,

lxvii. un modificador de la respuesta biológica, preferiblemente alinfoquina o interferones, por ejemplo, interferón alfa,

lxviii. un inhibidor de telomerasa, por ejemplo, Telomestatin,

lxix. mediadores, tales como inhibidores de catecol-O-metiltransferasa, por ejemplo, entacapona,

lxx: ispinesib, permetrexed (Alimta®), sunitinib (SU11248), dietilestilbestrol (DES), BMS224818 (LEA29Y),

lxxi somatostatina o un análogo de la somatostatina, tal como octreotida (Sandostatin® o Sandostatin LAR®).

lxxii. Antagonistas del receptor de hormona de crecimiento, tal como pegvisomant, filgrastim o pegfilgrastim, o interferón alfa.

El tratamiento en combinación con un fármaco contra el cáncer, tal como se indica en este documento, se puede asociar con radioterapia.

Los fármacos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores que son propensos a ser útiles en combinación con un compuesto de la presente invención, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, por ejemplo, propenso a ser útil según la presente invención, por ejemplo, incluyen

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A, FK 506;

- ascomicinas que tienen propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, ABT-281, ASM981;

- corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; leflunomida; mizoribina;

- ácido micofenólico o sal; por ejemplo, sodio, micofenolato mofetilo;

- 15-desoxispergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivado del mismo;

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de la actividad de tirosina quinasa bcr-abl;

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de la actividad de tirosina quinasa del receptor c-kit;

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de la actividad de la tirosina quinasa del receptor de PDGF, por ejemplo, Gleevec (imatinib);

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de la actividad de la p38 MAP quinasa,

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de la actividad de la tirosina quinasa del receptor de VEGF,

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de la actividad de PKC, por ejemplo, como se describe en los documentos WO0238561 o WO0382859, por ejemplo, el compuesto del ejemplo 56 o 70;

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de la actividad de la quinasa JAK3, por ejemplo, N-bencil-3,4-dihidroxi-bencilideno-cianoacetamida α-ciano-(3,4-dihidroxi)-]N-bencilcinnamamida (Tyrphostin AG 490), prodigiosin 25-C (PNU156804), [4-(4'- hidroxifenil) -amino-6,7-dimetoxiquinazolina](WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenil) -amino-6,7-dimetoxiquinazolina](WHI-P154), [4-(3', 5'-dibromo-4'-hidroxilfenil) -amino-6,7-dimetoxiquinazolina]WHI-P97, KRX-211, 3-{(3R, 4R)-4-metil-3-[metil-(7H)-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il} -3-oxo-propionitrilo, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo mono-citrato (también llamado CP-690,550), o un compuesto como se describe en los documentos WO2004052359 o WO2005066156;

- mediadores, por ejemplo, agonistas o moduladores de la actividad del receptor S1, por ejemplo, FTY720 opcionalmente fosforilado o un análogo del mismo, por ejemplo, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio) -2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol opcionalmente fosforilado o ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico o sus sales farmacéuticamente aceptables;

- anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, por ejemplo, receptor Blys/BAFF, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86, receptor de IL- 12, receptor de IL-17, receptor de IL-23 o sus ligandos;

- otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de unión recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, por ejemplo, una porción al menos extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unida a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo, CTLA4lg (por ejemplo, designado ATCC 68629) o un mutante del mismo, por ejemplo, LEA29Y;

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de actividades de moléculas de adhesión, por ejemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4,

- mediadores, por ejemplo, antagonistas de la actividad de CCR9,

- mediadores, por ejemplo, inhibidores, de la actividad MIF,

- agentes de 5-aminosalicilato (5-ASA), tales como sulfasalazina, Azulfidine®, Asacol®, Dipentum®, Pentasa®, Rowasa®, Canasa®, Colazal®, por ejemplo, fármacos que contienen mesalamina; por ejemplo, mesalazina en combinación con heparina;

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de la actividad de TNF-alfa, por ejemplo, incluyendo anticuerpos que se unen a TNF-alfa, por ejemplo, infliximab (Remicade®), talidomida, lenalidomida,

- fármacos antiinflamatorios no esteroideos liberadores de óxido nítrico (NSAID), por ejemplo, incluyendo fármacos inhibidores de la COX donantes de NO (CINOD);

- fosfodiesterasa, por ejemplo, mediadores, tales como inhibidores de la actividad PDE4B,

- mediadores, por ejemplo, inhibidores, de actividad de caspasa,

- mediadores, por ejemplo, agonistas, del receptor acoplado a la proteína G GPBAR1,

- mediadores, por ejemplo, inhibidores de la actividad de ceramida quinasa

- fármacos “antiinflamatorios multifuncionales” (MFAID), por ejemplo, inhibidores de fosfolipasa A2 citosólica (cPLA2), tales como inhibidores de fosfolipasa A2 anclados a membrana unidos a glicosaminoglicanos;

- antibióticos, tales como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, tetraciclinas, sulfonamidas, tales como sulfadiazina, sulfisoxazol; sulfonas, tales como dapsona; pleuromutilinas, fluoroquinolonas, por ejemplo, metronidazol, quinolonas tales como ciprofloxacina; levofloxacina; probióticos y bacterias comensales, por ejemplo, Lactobacillus, Lactobacillus reuteri;

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

Los fármacos antiinflamatorios que son propensos a ser útiles en combinación con un compuesto de la presente invención, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, por ejemplo, propensos a ser útiles según la presente invención, incluyen por ejemplo, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido bucóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicam (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicano), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib; inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR-1, CCR-2 y CCR-3; agentes reductores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; agentes anticolinérgicos tales como antagonistas muscarínicos (bromuro de ipratropio); otros compuestos tales como teofilina, sulfasalazina y aminosalicilatos, por ejemplo, ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos, antirreumáticos.

Los fármacos antialérgicos que son propensos a ser útiles en combinación con un compuesto de la presente invención, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, por ejemplo, propenso a ser útil según la presente invención, por ejemplo, incluyen antihistamínicos (antagonistas de H1-histamina), por ejemplo, bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorpheniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxicina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y antiasmáticos no esteroideo tales como agonistas β2 (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol, salmeterol y pirbuterol), teofilina, cromolina sódica, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralucast, pobilukast, SKB-106,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); broncodilatadores, antiasmáticos (estabilizadores de mastocitos).

Los anestésicos que son propensos a ser útiles en combinación con un compuesto de la presente invención, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, por ejemplo, propenso a ser útil según la presente invención, por ejemplo, incluye, por

ejemplo, incluyen etanol, bupivacaína, cloroprocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, procaína, ropivacaína, tetracaína, desflurano, isoflurano, ketamina, propofol, sevoflurano, codeína, fentanilo, hidromorfona, marcaína, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, remifentanilo, sufentanilo, butorfanol, nalbufina, tramadol, benzocaína, dibucaína, cloruro de etilo, xilocaína y fenazopiridina.

Antipruriginosos que son propensos a ser útiles en combinación con un compuesto de la presente invención, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, por ejemplo, propenso a ser útil según la presente invención, por ejemplo, incluyen mentol, alcanfor, baños de avena, pramoxina, loción de calamina, doxepina, clorfeniramina, ciproheptadina, por ejemplo, en forma de un clorhidrato, sulfapiridina, acetato de aluminio (acetato de aluminio), hidroxizina, por ejemplo, en forma de clorhidrato o en forma de pamoato (VISTARIL®), fexofenadina, TRK-820, terfenadina, solución de Burrow, bota de Unna, emulsión de alquitrán.

Agentes astringentes que son propensos a ser útiles en combinación con un compuesto de la presente invención, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, por ejemplo, propenso a ser útil según la presente invención, por ejemplo, incluye alumbre, avena, hamamelis, agua muy fría y alcohol para frotar, por ejemplo, Espíritu quirúrgico; las preparaciones astringentes incluyen nitrato de plata, óxido de zinc, sulfato de zinc, solución de Burow, tintura de benzoína, sustancias vegetales tales como ácidos tánico y gálico.

En cada caso donde se proporcionan citas de solicitudes de patentes o publicaciones científicas, la materia relacionada con los compuestos comprende asimismo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los racematos, diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros correspondientes, así como las correspondientes modificaciones cristalinas de los compuestos de los compuestos descritos anteriormente donde están presentes, por ejemplo, solvatos, hidratos y polimorfos, que se describen en este documento. Los compuestos usados como ingredientes activos en las combinaciones de la invención se pueden preparar y administrar como se describe en los documentos citados o en la descripción del producto, respectivamente. También dentro del alcance de esta divulgación está la combinación de más de dos ingredientes activos separados como se establece anteriormente, es decir, una combinación farmacéutica dentro del alcance de esta descripción podría incluir tres ingredientes activos o más. Además, tanto el primer agente como el coagente no son el ingrediente idéntico. La estructura de las sustancias farmacológicas identificadas por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de Internet, edición actual del compendio estándar "The index Merck"

o a paritr de bases de datos, por ejemplo, Patents International, por ejemplo, IMS World Publications, o las publicaciones mencionadas anteriormente y a continuación.

La actividad de los compuestos usados en un método según la presente invención se puede mostrar de la siguiente manera:

Se generan líneas celulares MEF en las que hay pérdida de ya sea Tsc1 o Tsc2 y que tienen una disminución profunda en la señalización a través de Akt. Se puede observar una disminución de la activación de Akt en respuesta a todos los estímulos, incluidos suero, PDGF, EGF, insulina e IGF1. Se persigue la base para la disminución de la señalización en respuesta a PDGF, y se encuentra que los niveles de PDGFRα y PDGFRβ se reducen consistentemente en células nulas Tsc1 o Tsc2, debido a la transcripción/traducción reducida. Además, la sobreexpresión de PDGFRα por transfección a corto o largo plazo conduce a una mayor fosforilación y estimulación de Akt en respuesta a múltiples factores de crecimiento. Además, la expresión estable de PDGFRβ en líneas celulares Tsc2 nulas o Tsc1 nulas conduce a un aumento del crecimiento tumoral in vivo en el modelo tumoral subcutáneo, lo que indica que esta expresión inhibida es crítica para determinar la naturaleza relativamente benigna de los tumores que aparecen en pacientes con TSC.

También se puede observar que la señalización corriente abajo de todo el suero, PDGF, EGF, insulina e IGF1 también se reduce en las células que están modificadas genéticamente para que carezcan tanto de PDGFRα como de PDGFRβ, lo que indica interferencias entre estos receptores.

Se puede explorar la señalización en MEFs Tsc1 o Tsc2 nulas en respuesta a IGF1 en combinación con un compuesto A. Wortmannin se puede usar como inhibidor de IGF1.

El crecimiento de Tsc1 -/- y Tsc2 -/- y las líneas celulares de MEF de control en suero se pueden evaluar en pocillos por triplicado de células cultivadas en placas a densidad uniforme usando el ensayo de MTT. Las respuestas de crecimiento se normalizan individualmente para cada línea celular, para crecer en ausencia de cualquier estimulación.

Se puede demostrar que existe una respuesta de crecimiento robusta al suero tanto por las líneas celulares Tsc1 nulas como de control, pero existe una respuesta de crecimiento pequeña de estas células a la estimulación de IGF1 y porque el compuesto A reduce significativamente el crecimiento en todas las condiciones, y bloquea cualquier respuesta de crecimiento de las células a IGF1.

También se pueden llevar a cabo ensayos de tratamiento con un compuesto A en modelos de ratón de Tsc (estudio de 1 mes). Se realiza una primera prueba en los ratones Tsc1+/-, en los que hay un efecto sexual sobre el desarrollo tumoral, por lo que solo se estudian los ratones hembra. Una segunda prueba se realiza en ratones Tsc2+/-, en los cuales se realiza el uso del carcinógeno ENU para mejorar y acelerar la tasa de formación de tumores en el riñón.

Se puede demostrar que el compuesto A tiene un efecto sorprendente en la reducción de tumores renales y hepáticos en ratones Tsc1 +/- y también en ratones Tsc2 +/-.

La actividad en neurofibromatosis se puede determinar en modelos de células o animales deficientes en NF1 (ratones), por ejemplo, análogamente a modelos de células o animales deficientes en TSC (ratones). El compuesto A muestra actividad en los ensayos correspondientes.

REIVINDICACIONES

1. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en el tratamiento de trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, en el que los trastornos son angiomiolipomas renales (AML), linfangioleiomiomatosis (LAM) y/o astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGAs); y/o para uso en el tratamiento de síntomas asociados con trastornos mediados por el complejo de esclerosis tuberosa, en el que los síntomas son convulsiones; en el que 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se administra por vía oral en dosis de 2.5 mg hasta 15 mg.

2. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en el tratamiento de trastornos según la reivindicación 1 o 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en el tratamiento de los síntomas según la reivindicación 1, en el que 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se administra en dosis de 2.5 mg hasta 10 mg.

3. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en el tratamiento de trastornos según la reivindicación 1 o 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para uso en el tratamiento de los síntomas según la reivindicación 1, en el que 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se administra en dosis de 2.5 mg, 5 mg o 10 mg.

4. Una composición farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.