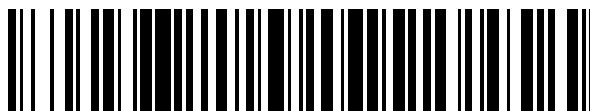


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 120**

51 Int. Cl.:

**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2006.01)  
**A61K 31/337** (2006.01)  
**A61K 31/425** (2006.01)  
**A61K 31/475** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2006 PCT/US2006/048163**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2007 WO07075525**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2006 E 06845684 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 1965865**

54 Título: **Combinación de un inhibidor de IAP y un taxano**

30 Prioridad:

**20.12.2005 US 752146 P**

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

**01.10.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JENSEN, MICHAEL, RUGAARD;  
STRAUB, CHRISTOPHER, SEAN;  
ZAWEL, LEIGH;  
TRAN, MARY, ANN y  
WANG, YOUZHEN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 684 120 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 de un inhibidor de IAP y un taxano

5 La presente invención se relaciona a una combinación farmacéutica que comprende compuestos que inhiben el enlace de la proteína Smac al inhibidor de proteínas de apoptosis (IAPs) y un taxano, y los usos de dicha combinación, por ejemplo, en enfermedades proliferativas, por ejemplo, tumores, mielomas y leucemias.

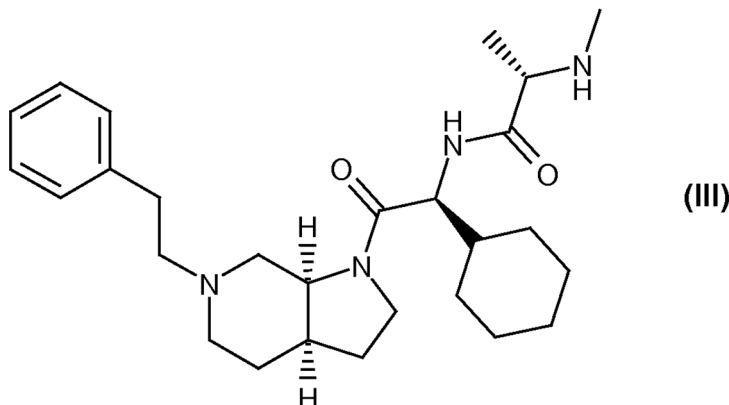
A pesar de las numerosas opciones de tratamiento para pacientes con enfermedades proliferativas, sigue existiendo la necesidad de agentes antiproliferativos efectivos y seguros dirigidos molecularmente. La combinación de tales agentes exploratorios con las terapias existentes a veces da como resultado una interacción sinérgica y un beneficio terapéutico mejorado en relación con cualquiera de uno solo de los agentes.

10 Sumario de la invención

Ahora se ha encontrado que una combinación que comprende al menos un compuesto que inhibe el enlace de la proteína Smac a los IAPs y un taxano, por ejemplo, como se define a continuación, tiene un efecto beneficioso sobre las enfermedades proliferativas, por ejemplo, tumores, mielomas y leucemias.

En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende:

15 (a) un compuesto de fórmula (III) que es N-[1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c] piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida



o sales farmacéuticamente aceptables de la misma

20 y

(b) paclitaxel o docetaxel.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende:

(a) N-(1-Ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (LCL161), o sus sales farmacéuticamente aceptables, y (b) paclitaxel.

25 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el uso de la combinación farmacéutica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa.

Se proporcionan realizaciones adicionales como se establece en las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de la invención

30 El alcance de la protección está definido por las reivindicaciones. La invención se relaciona a una combinación farmacéutica que comprende:

(a) un taxano; y

(b) un compuesto (inhibidor de IAP) que inhibe las propiedades de inhibición de caspasa-9 de un IAP; y, opcionalmente,

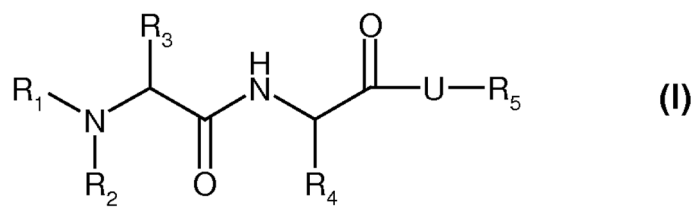
(c) al menos un portador farmacéuticamente aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial,

en particular, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad tumoral sólida; una composición farmacéutica que comprende tal combinación; el uso de tal combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa; un paquete comercial o producto que comprende tal combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método de tratamiento de un animal de sangre caliente, especialmente un humano. Se observa un efecto mayor que el aditivo cuando los compuestos (a) y (b) se usan en combinación.

Los taxanos son agentes dirigidos a los microtúbulos que se enlazan a la tubulina y bloquean la división celular al interferir con la función del huso mitótico. Los taxanos representan una opción de tratamiento de primera línea para los cánceres metastásicos de mama, pulmones, ovarios y el cáncer digestivo, y se usan comúnmente en el entorno adyuvante para el cáncer de mama.

Los taxanos incluyen Paclitaxel, comercializado como TAXOL y docetaxel, comercializado como TAXOTERE. Otros taxanos incluyen vinorelbina y las epotilonas, como la epotilona B y la patupilona.

Los compuestos que inhiben el enlace de la proteína Smac a los IAPs incluyen N-[1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenil-octahidro-pirrol-2,3-c]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida y N-(1-Ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida como compuestos de la fórmula (I):



en la que

R<sub>1</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquinilo o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>cicloalquilo, que son no sustituidos o sustituidos;

R<sub>2</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquinilo o C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>cicloalquilo, que son no sustituidos o sustituidos;

R<sub>3</sub> es H, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquinilo, -CH<sub>2</sub>-Z, en la que Z es H, -OH, F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>F o -CH<sub>2</sub>OH, o

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, junto con el nitrógeno, forman un anillo het;

R<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>alquilo lineal o ramificado, C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>alquinilo o -C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>Z<sub>1</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>het, en el que alquilo, cicloalquilo y fenilo son no sustituidos o sustituidos

en el que

Z<sub>1</sub> es -N(R<sub>8</sub>)-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, -N(R<sub>8</sub>)-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo, -N(R<sub>8</sub>)-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo, -N(R<sub>8</sub>)-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, -C(O)-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>), -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, -C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo, -C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo, -C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, -O-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, -O-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo, -O-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo, -O-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, en el que alquilo, cicloalquilo y fenilo son no sustituidos o sustituidos;

y

het es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un sistema de anillo fusionado de 8 a 12 miembros que incluye al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, cuyo anillo heterocíclico o sistema de anillo fusionado no está sustituido o está sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno,

en el que

R<sub>8</sub> es H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>Cl;

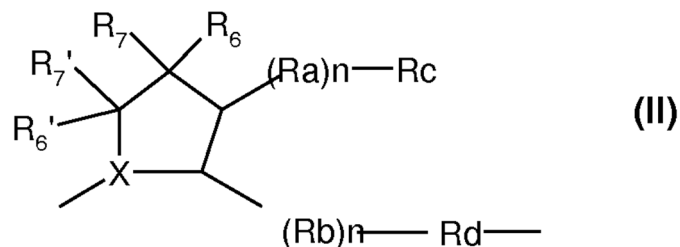
R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo, en el que alquilo, cicloalquilo y fenilo son no sustituidos o sustituidos, o

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>, junto con el nitrógeno, forman het;

R<sub>5</sub> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, arilo, fenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquiloarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH((CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>fenilo)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>CH(fenilo)<sub>2</sub>, -indanil, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquilo, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>C(O)-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>het, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, o

R<sub>5</sub> es un residuo de un amino ácido, en el que los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo son no sustituidos o sustituidos; y

U es como se muestra en la fórmula (II):



5 en el que

n es 0-5;

X es -CH o N;

10 Ra y Rb son independientemente un átomo O, S o N o C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>alquilo, en el que uno o más de los átomos de carbono en la cadena de alquilo pueden ser remplazados por un heteroátomo seleccionado de O, S o N, y donde el alquilo puede ser no sustituido o sustituido;

Rd es seleccionado de:

(a) -Re-Q-(Rf)<sub>p</sub>(Rg)<sub>q</sub>; o

(b) Ar<sub>1</sub>-D-Ar<sub>2</sub>,

en el que

15 p y q son independientemente 0 o 1;

Re es C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilo o alquilideno y

Re que puede ser no sustituido o sustituido;

Q es N, O, S, S(O), o S(O)<sub>2</sub>;

Ar<sub>1</sub> y Ar<sub>2</sub> son arilo o het no sustituidos o sustituidos;

20 Rf y Rg son cada uno independientemente H, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquiloarilo, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>arilo, fenilo, arilo, fenilo-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, -OR<sub>11</sub>, -C(O)-R<sub>11</sub>, -C(O)-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -S-R<sub>11</sub>, -S(O)-R<sub>11</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -NR<sub>11</sub>-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>12</sub>, S-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, het-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, en el que alquilo, cicloalquilo, het y arilo son no sustituidos o sustituidos, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilofenilo, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, o

25 Rg y Rf forman un anillo seleccionado de het o arilo;

D es -CO-, -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alquileno o arileno, -CF<sub>2</sub>-, -O-, -S(O)<sub>r</sub>, donde r es 0-2, 1,3-dioxolano o C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alquilo-OH, donde alquilo, alquileno o arileno pueden ser no sustituidos o sustituidos con uno o más halógenos, OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo o -CF<sub>3</sub>, o

30 D es -N(Rh), en el que Rh es H, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alquilo (no sustituido o sustituido), arilo, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo) (no sustituido o sustituido), C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, C(O)-C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>alquilo-arilo, C-O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, C-O-C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>alquilo-arilo o SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>10</sub>-alquiloarilo);

Rc es H, o

Rc y Rd pueden formar juntos cicloalquilo o het, donde si Rd y Rc forman un cicloalquilo o het, R<sub>5</sub> está unido al anillo formado en el átomo C o N;

35 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>6</sub>' y R<sub>7</sub>' son cada uno independientemente H, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alcoxi, arilo-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alcoxi, -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cicloalquilo, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>arilo, fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>het, -OR<sub>11</sub>, -C(O)-R<sub>11</sub>, -C(O)-N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -N(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -S-R<sub>11</sub>, -S(O)-R<sub>11</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -NR<sub>11</sub>-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>12</sub>, en el que alquilo, cicloalquilo y arilo son no sustituidos o sustituidos; y

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>6</sub>' y R<sub>7</sub>' pueden unirse para formar un sistema de anillo,

en el que

5  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente H,  $C_1$ - $C_{10}$ alquilo,  $-(CH_2)_{0-6}C_3$ - $C_7$ cicloalquilo,  $-(CH_2)_{0-6}(CH)_{0-1}$ (arilo) $_{1-2}$ ,  $-C(O)$ - $C_1$ - $C_{10}$ alquilo,  $-C(O)$ - $(CH_2)_{1-6}C_3$ - $C_7$ cicloalquilo,  $-C(O)$ -O- $(CH_2)_{0-6}$ arilo,  $-C(O)$ - $(CH_2)_{0-6}$ O-fluorenil,  $-C(O)$ -NH- $(CH_2)_{0-6}$ arilo,  $-C(O)$ - $(CH_2)_{0-6}$ arilo,  $-C(O)$ - $(CH_2)_{1-6}$ het,  $-C(S)$ - $C_1$ - $C_{10}$ alquilo,  $-C(S)$ - $(CH_2)_{1-6}C_3$ - $C_7$ cicloalquilo,  $-C(S)$ -O- $(CH_2)_{0-6}$ arilo,  $-C(S)$ - $(CH_2)_{0-6}$ O-fluorenil,  $-C(S)$ -NH- $(CH_2)_{0-6}$ arilo,  $-C(S)$ - $(CH_2)_{0-6}$ arilo,  $-C(S)$ - $(CH_2)_{1-6}$ het, en el que alquilo, cicloalquilo y arilo son no sustituidos o sustituidos, o

$R_{11}$  y  $R_{12}$  son un sustituto que facilita el transporte de la molécula a través de la membrana celular, o

$R_{11}$  y  $R_{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno, forman het,

en el que

10 los sustituyentes de alquilo  $R_{11}$  y  $R_{12}$  pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de  $C_1$ - $C_{10}$ alquilo, halógeno, OH,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ alquilo,  $-S$ - $C_1$ - $C_6$ alquilo o  $-CF_3$ ;

sustituyentes de cicloalquilo sustituidos de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de un  $C_1$ - $C_{10}$ alqueno,  $C_1$ - $C_6$ alquilo, halógeno, OH,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ alquilo,  $-S$ - $C_1$ - $C_6$ alquilo o  $-CF_3$ ; y

15 fenilo o arilo sustituido de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil,  $C_1$ - $C_4$ alquilo,  $C_1$ - $C_4$ alcoxi, nitro,  $-CN$ ,  $-O$ - $C(O)$ - $C_1$ - $C_4$ alquilo y  $-C(O)$ -O- $C_1$ - $C_4$ arilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los términos generales usados aquí anteriormente y en lo sucesivo preferiblemente tienen dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

20 "Arilo" es un radical aromático que tiene 6-14 átomos de carbono, que puede estar fusionado o no, y que está sin sustituir o sustituido con 1 o más, preferiblemente 1 o 2 sustituyentes, en el que los sustituyentes son como se describe a continuación. El "arilo" preferido es fenilo, naftilo o indanilo.

25 "Het" se refiere a anillos heteroarilo y heterocíclicos y anillos fusionados que contienen anillos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. "Het" es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un sistema de anillo fusionado de 8 a 12 miembros que incluye al menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los sustituyentes no sustituidos y sustituidos het adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofurano, piperidilo, piperazilo, tetrahidropirano, morfolino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, 1,4-oxatiapano, furilo, tienilo, pirrol, pirazol, triazol, 1,2,3-triazol, tetrazolilo, oxadiazol, tiofeno, imidazol, pirrolidina, pirrolidona, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolilo, pirazina, quinolina, isoquinolina, piridopirazina, pirrolopiridina, furopiridina, indol, benzofurano, benzotiofurano, benzindol, benzoxazol, pirroloquinolina y similares. Los sustituyentes het no están sustituidos o están sustituidos en un átomo de carbono por halógeno, especialmente flúor o cloro; hidroxil;  $C_1$ - $C_4$ alquilo, tal como metilo y etilo;  $C_1$ - $C_4$ alcoxi, especialmente metoxi y etoxi; nitro;  $-O$ - $C(O)$ - $C_1$ - $C_4$ alquilo o  $-C(O)$ -O- $C_1$ - $C_4$ alquilo o en un nitrógeno por  $C_1$ - $C_4$ alquilo, especialmente metilo o etilo;  $-O$ - $C(O)$ - $C_1$ - $C_4$ alquilo o  $-C(O)$ -O- $C_1$ - $C_4$ alquilo, tal como carbometoxi o carboetoxi.

35 Cuando dos sustituyentes junto con un nitrógeno enlazado comúnmente son het, se entiende que el anillo heterocíclico resultante es un anillo que contiene nitrógeno, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina, morfina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolilo y similares.

El halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor y cloro.

40 A menos que se especifique lo contrario, "alquilo" incluye alquilo de cadena lineal o ramificada, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y pentilo ramificado, n-hexilo y hexil ramificado y similares.

Un grupo "cicloalquilo" significa  $C_3$ - $C_{10}$ cicloalquilo que tiene átomos de carbono de 3 a 8 anillos y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Preferiblemente, cicloalquilo es cicloheptilo. El grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos a continuación, preferiblemente halo, hidroxil o  $C_1$ - $C_4$ alquilo, tal como metilo.

45 Los residuos de aminoácidos incluyen un residuo de un aminoácido estándar, como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. Los residuos de aminoácidos también incluyen las cadenas laterales de aminoácidos poco comunes y modificados. Las personas experimentadas en la técnica conocen aminoácidos poco frecuentes y modificados [véanse, por ejemplo, Fields, Tiam y Barany, Synthetic Peptides A Users Guide, University of Wisconsin Biochemistry Center, Capítulo 3, (1992)] e incluyen aminoácidos, tales como 4-hidroxi prolina, 5-hidroxilisina, desmosina, beta( $\beta$ )-alanina, alfa( $\alpha$ )-, gamma( $\gamma$ )- y ácido  $\beta$ -aminobútrico, homocisteína, homoserina, citrullina, ornitina, aminoácido 2- o 3-adípico, ácido 6-aminocaprílico, ácido 2- o 3-aminoisobútrico, ácido 2,3-diaminopropiónico, difenilalanina, hidroxiprolina y similares. Si la cadena lateral del residuo de aminoácido contiene

un grupo derivable, tal como COOH, -OH o amino, la cadena lateral puede derivatizarse mediante un sustituyente que reacciona con el grupo derivatizable. Por ejemplo, los aminoácidos ácidos, como ácido aspártico y glutámico, o cadenas laterales sustituidas con hidroxilo, como las de serina o treonina, pueden derivatizarse para formar un éster, o las cadenas laterales de amino pueden formar derivados de amida o alquilamino. En particular, el derivado puede ser un sustituyente que facilita el transporte a través de una membrana celular. Además, cualquier grupo de ácido carboxílico en el residuo de aminoácido, por ejemplo, un grupo de ácido  $\alpha$ -carboxílico, puede derivatizarse como se discutió anteriormente para formar un éster o amida.

Los sustituyentes que facilitan el transporte de la molécula a través de una membrana celular son conocidos por las personas experimentadas en las técnicas de química médica. Véase, por ejemplo, Gangewar et al., *Drug Dis Today*, vol. 2, págs. 148-155 (1997); y Bundgaard y Moss, *Pharma Res*, vol. 7, p. 885 (1990). Generalmente, dichos sustituyentes son sustituyentes lipófilos. Dichos sustituyentes lipófilos incluyen un C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>alquilo, que es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado, que incluye polieno interrumpido con metileno, fenilo, fenilo sustituido con uno o dos grupos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilo, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>cicloalquilo, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>cicloalquilo, que está sustituido con uno o dos grupos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilo, -X<sub>1</sub>-fenilo, -X<sub>1</sub>-fenilo, que está sustituido en el anillo fenilo por uno o dos grupos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilo, X<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>cicloalquilo o X<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>cicloalquilo, que es sustituido por uno o dos grupos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilo, donde X<sub>1</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>alquilo, que es saturado, monoinsaturado o poliinsaturado y de cadena lineal o ramificada.

No sustituido pretende significar que hidrógeno es el único sustituyente.

Cualquiera de los grupos arilo, het, alquilo, cicloalquilo o heterocíclicos definidos anteriormente puede estar no sustituidos o sustituidos independientemente con hasta 4, preferiblemente 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en: halo, tal como Cl o Br; hidroxilo; alquilo inferior, tal como C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquilo inferior; alquilo inferior, que puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos aquí; alqueno inferior; alqueno inferior; alcanilo inferior; alcoxi, tal como metoxi, arilo, tal como fenilo o bencilo; arilo sustituido, tal como fluoro fenilo o metoxifenilo; amino; amino mono o disustituido; amino alquilo inferior, tal como dimetilamino; acetilo amino; aminoalcoxi inferior, tal como etoxiamina; nitro; ciano; ciano alquilo inferior; carboxi; carboxi esterificado, tal como alcoxicarbonilo inferior, por ejemplo, metoxicarbonilo; n-propoxi carbonilo o iso-propoxi carbonilo; alcanilo; benzoilo; carbamoilo; carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituido; carbamatos; ésteres de ácido alquilcarbámico; amidino; guanidina; urea; ureido; mercapto; sulfuro; alquiltio inferior; sulfoamino; sulfonamida; benzosulfonamida; sulfonato; sulfanil alquilo inferior, tal como metil sulfanilo; sulfoamino; sulfonamida sustituida o no sustituida, tal como benzo sulfonamida; sulfonato sustituido o no sustituido, tal como clorofenilsulfonato; alquilsulfonilo inferior; fenilsulfonilo; fenil-alquilsulfonilo inferior; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfonilo inferior; alquilsulfonilo inferior; halógeno-alquilsulfonilo inferior; halógeno-alquilsulfonilo inferior, tal como especialmente trifluorometanosulfonilo; fosfono (-P(=O)(OH)<sub>2</sub>); hidroxialcoxi-fosforilo inferior o di-alcoxi-fosforilo inferior; urea sustituida, tal como 3-trifluoro-metil-fenil urea; éster de ácido alquilcarbámico o carbamatos, tales como etil-N-fenil-carbamato o -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>,

en el que

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser iguales o diferentes y son independientemente H; alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo o propilo, o

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, junto con el átomo de N, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, piperazinilo, pirazinilo, alquilo inferior-piperazinilo, piridilo, indolilo, tiofenilo, tiazolilo, n-metil piperazinilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo, piperidino o imidazolinilo, donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos aquí.

Preferiblemente, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo o het mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por halógeno, carbonilo, tiol, S(O), S(O<sub>2</sub>), -OH, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CN, -SCN o nitro.

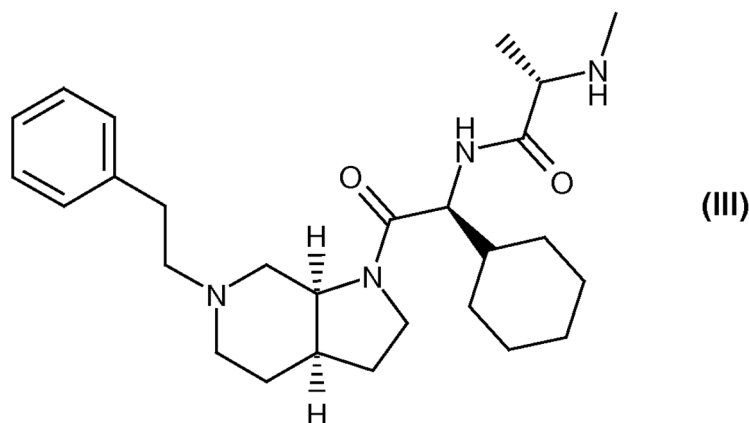
Donde la forma plural se usa para compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende que signifique también un solo compuesto, sal o similar.

Será evidente para una persona experimentada en la técnica cuando un compuesto de la invención puede existir como una forma de sal, especialmente como una sal de adición de ácido o una sal de adición de base. Cuando un compuesto puede existir en una forma de sal, tales formas de sal se incluyen dentro del alcance de la invención. Aunque cualquier forma de sal puede ser útil en manipulaciones químicas, tales como procedimientos de purificación, solo las sales farmacéuticamente aceptables son útiles para productos farmacéuticos.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, sales de adición de bases y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos y alcalinotérreos; sales de amonio; sales de adición de aminos orgánicas; sales de adición de aminoácidos; y sales de sulfonato. Las sales de adición de ácido incluyen la adición de ácido inorgánico, sales tales como hidrocioruro, sulfato y fosfato; y sales de adición de ácidos orgánicos, tales como alquilsulfonato, arilsulfonato, acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y lactato. Ejemplos de sales metálicas son sales de metales alcalinos, tales como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio y sal de zinc. Ejemplos de sales de amonio son sal de amonio y sal de tetrametilamonio. Los ejemplos de sales de adición de aminos orgánicas son sales con morfina y piperidina. Los ejemplos de sales de adición de aminoácidos

son sales con glicina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina. Las sales de sulfonato incluyen sales de mesilato, tosilato y ácido benceno sulfónico.

- En vista de la estrecha relación entre los compuestos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluidas las sales que pueden utilizarse como productos intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos, tautómeros o mezclas tautoméricas y sus sales, cualquier referencia a los compuestos anteriores y más adelante en especial los compuestos de la fórmula (I), debe entenderse que se refiere también a los tautómeros correspondientes de estos compuestos, especialmente de compuestos de la fórmula (I), mezclas tautoméricas de estos compuestos, especialmente de compuestos de la fórmula (I), o sales de cualquiera de estos, según sea apropiado y conveniente, y si no se menciona lo contrario.
- 10 Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-, preferiblemente en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en un anillo en átomos con enlaces saturados pueden, si es posible, estar presentes en forma cis(=Z-) o trans(=E-). Los compuestos pueden por lo tanto estar presentes como mezclas de isómeros o preferiblemente como isómeros puros, preferiblemente como diastereómeros de enantiómeros puros o enantiómeros puros.
- 15 Los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) y el proceso para su fabricación se divulgan en el documento WO 05/097791 publicado el 20 de octubre de 2005. Los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) son N-(1-ciclohexilo-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida y N-[1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida de fórmula (III):



- 20 En cada caso donde las citaciones de solicitudes de patentes se proporcionan anteriormente, el tema relacionado con los compuestos comprende así mismo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los racematos, diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros correspondientes, así como las modificaciones cristalinas correspondientes de los compuestos divulgados anteriormente donde están presentes, por ejemplo, solvatos, hidratos y polimorfos, que se divulgan aquí. Los compuestos usados como ingredientes activos en las combinaciones de la
- 25 invención se pueden preparar y administrar como se describe en los documentos citados, respectivamente, se divulga la combinación de más de dos ingredientes activos separados como se establece anteriormente, es decir, una combinación farmacéutica dentro del alcance de esta invención podría incluir tres ingredientes activos o más.

De acuerdo con los hallazgos particulares de la presente invención, se divulga:

1. Una combinación farmacéutica de la invención para usar en el método para tratar o prevenir la enfermedad proliferativa en un sujeto que lo necesita, que comprende la coadministración a dicho sujeto, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que inhibe el enlace de la proteína Smac a los IAPs de fórmula (I) y un taxano. Los ejemplos de enfermedades proliferativas incluyen, por ejemplo, tumores, leucemias y mielomas.
- 30 2. Una combinación farmacéutica como se definió anteriormente para uso en la preparación de un medicamento para uso en un método como se define bajo 1) anteriormente.

La utilidad de la combinación de la invención en el uso como se ha especificado anteriormente aquí, se puede demostrar en métodos de prueba con animales, así como en clínica, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos aquí a continuación.

- 35 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que la combinación de un compuesto que inhibe el enlace de la proteína Smac a los IAPs, N-[1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-(1-ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, y un taxano posee propiedades terapéuticas, que lo hacen particularmente útil como tratamiento para enfermedades proliferativas.

En otra realización, la presente invención divulga la combinación de compuestos que inhiben el enlace de la proteína Smac a los IAPs y un taxano o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas en un mamífero.

5 La presente invención divulga la combinación de compuestos que inhiben el enlace de la proteína Smac a los IAPs y un taxano o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para usar en el tratamiento de mamíferos, especialmente humanos, que padecen enfermedades proliferativas.

10 En la presente descripción, el término "tratamiento" incluye tanto tratamiento profiláctico como preventivo, así como tratamiento curativo o supresor de enfermedades, que incluye el tratamiento de pacientes con riesgo de contraer la enfermedad o que se sospecha que han contraído la enfermedad, así como pacientes enfermos. Este término incluye además el tratamiento para el retraso de la progresión de la enfermedad.

El término "curativo", como se usa aquí, significa eficacia en el tratamiento de episodios en curso que implican enfermedades proliferativas.

El término "profiláctico" significa la prevención del inicio o la recurrencia de enfermedades que implican enfermedades proliferativas.

15 El término "retraso de la progresión", como se usa aquí, significa la administración del compuesto activo a pacientes que se encuentran en una fase previa o en una fase temprana de la enfermedad a tratar, en la que a los pacientes, por ejemplo, se les diagnostica una forma previa de la enfermedad correspondiente o los pacientes tienen una afección, por ejemplo, durante un tratamiento médico o una afección resultante de un accidente, bajo la cual es probable que se desarrolle una enfermedad correspondiente.

20 Esta gama de propiedades imprevisibles significa que el uso de la combinación de compuestos que inhiben el enlace de la proteína Smac a los IAPs y taxanos son de particular interés para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

25 Para demostrar que la combinación de un compuesto que inhibe el enlace de la proteína Smac a los IAPs y taxanos es particularmente adecuada para el tratamiento de enfermedades proliferativas con un buen margen terapéutico y otras ventajas, los ensayos clínicos pueden llevarse a cabo de manera conocida por las personas experimentadas.

#### A. Tratamiento combinado

Una combinación que comprende:

(a) paclitaxel; y

30 (b) N-(1-Ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida, en la que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente, al menos un portador farmacéuticamente aceptable; o

(i) paclitaxel o docetaxel; y

35 (ii) N-[1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-e]piridin-1-il-etil]-2-metilamino-propionamida, en la que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, al menos un portador farmacéuticamente aceptable

se denominará de aquí en adelante como COMBINACIÓN DE LA INVENCION.

40 Los estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios de intensificación de dosis, abiertos, en pacientes con enfermedades proliferativas. Tales estudios demuestran en particular la sinergia de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION. Los efectos beneficiosos se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios que son conocidos como tales por una persona experimentada en la técnica. Tales estudios son, en particular, adecuados para comparar los efectos de una monoterapia usando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCION. Preferiblemente, la dosis de:

- el agente (a) se intensifica hasta que se alcanza la dosis máxima tolerada; y
- el agente (b) se administra con una dosis fija.

45 Alternativamente, el agente (a) se administra en una dosis fija y la dosis del agente (b) aumenta. Cada paciente recibe dosis del agente (a) diariamente o intermitentemente. La eficacia del tratamiento se puede determinar en tales estudios, por ejemplo, después de 12, 18 o 24 semanas mediante la evaluación de las puntuaciones de los síntomas cada 6 semanas.

50 La administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION farmacéutica resulta no solo en un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo, con respecto a aliviar, retrasar la progresión de o inhibir los



síntomas, sino también a efectos beneficiosos adicionales sorprendentes, por ejemplo, menos efectos secundarios, una mejor calidad de vida o una disminución de la morbilidad, en comparación con una monoterapia que aplica solo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la combinación de la invención.

5 Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis menores de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION, por ejemplo, que las dosificaciones no solo son a menudo más pequeñas sino que también se aplican con menos frecuencia, lo que puede disminuir la incidencia o gravedad de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requisitos de los pacientes a tratar.

10 Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares tal como se utilizan aquí pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

15 Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad, que sea en conjunto terapéuticamente eficaz para direccionar o prevenir enfermedades proliferativas, UNA COMBINACIÓN DE LA INVENCION. En esta composición, los agentes (a) y (b) se pueden administrar juntos, uno después de otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitarias separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

20 Las composiciones farmacéuticas para administración separada de los agentes (a) y (b) o para la administración en una combinación fija, es decir, una única composición galénica que comprende al menos dos parejas de combinación (a) y (b), de acuerdo con la invención, pueden ser preparados de una manera conocida per se y son los adecuados para administración enteral, tal como oral o rectal y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluidos humanos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos solo una pareja combinada farmacológicamente activa, por ejemplo, como se indicó anteriormente, o en combinación con uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral.

25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,9%, preferiblemente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, del ingrediente o ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas de azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, o ampollas. Si no se indica lo contrario, estos se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de una pareja de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita en sí mismo constituir una cantidad efectiva ya que puede alcanzarse la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

30 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada una de las parejas de combinación de la combinación de la invención se puede administrar de forma simultánea o secuencial y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método para prevenir o tratar enfermedades proliferativas de acuerdo con la invención puede comprender:

(i) administración del primer agente (a) en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable; y

(ii) administración de un agente (b) en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable,

35 simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas, preferiblemente en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo, en dosificaciones diarias o intermitentes correspondientes a las cantidades descritas aquí. Las parejas de combinación individual de la combinación de la invención se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o únicas. Además, el término administración también abarca el uso de un profármaco de una pareja de combinación que se convierte in vivo en la pareja de combinación como tal. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administrar" debe interpretarse en consecuencia.

40 El término "una preparación combinada", como se usa aquí, define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que las parejas de combinación (a) y (b) tal como se definen anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de las parejas de combinación (a) y (b), es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes pueden entonces, por ejemplo, administrarse simultáneamente o escalonarse cronológicamente, es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. La proporción de las cantidades totales de la pareja de combinación (a) con la pareja de combinación (b) a administrar en la preparación combinada puede variarse, por ejemplo, para hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes a tratar o las necesidades únicas.

45 La dosificación eficaz de cada una de las parejas de combinación empleadas en la combinación de la invención puede variar dependiendo del compuesto particular o composición farmacéutica empleada, el modo de administración, la

afección que se trata, la gravedad de la afección que se trata. De este modo, el régimen de dosificación de la combinación de la invención se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico clínico o un médico de experiencia normal puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales requeridos para aliviar, 5 contrarrestar o detener el progreso de la afección. La precisión óptima para lograr la concentración de los ingredientes activos dentro del rango que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen a base de la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios diana.

Las dosificaciones diarias para el agente (a) o (b) variarán, por supuesto, dependiendo de una variedad de factores, por ejemplo, el compuesto elegido, la afección particular a tratar y el efecto deseado. En general, sin embargo, se 10 obtienen resultados satisfactorios en la administración del agente (a) a ratas de dosificación diarias del orden de ca. 0,03-5 mg/kg/día, particularmente 0,1-5 mg/kg/día, por ejemplo, 0,1-2,5 mg/kg/día, como una dosis única o en dosis divididas. Los agentes (a) y (b) pueden administrarse por cualquier ruta convencional, en particular, enteralmente, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones de bebida o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables. Las formas de dosificación unitarias adecuadas para 15 administración oral comprenden desde ca. 0,02-50 mg de ingrediente activo, usualmente 0,1-30 mg, por ejemplo, agente (a) o (b), junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables, por lo tanto.

El agente (b) se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación diaria de 0,5-1.000 mg. Las formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral comprenden desde ca. 0,1-500 mg de ingrediente activo, 20 junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables, por lo tanto.

La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado no solo un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo, con respecto a la inhibición de la proliferación no regulada de células madre hematológicas o retrasar la progresión de leucemias, como la leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide aguda (AML), o el crecimiento de tumores, pero también en otros 25 efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo, menos efectos secundarios, una mejor calidad de vida o una disminución de la morbilidad, en comparación con una monoterapia que aplica solo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos usados en las combinaciones de la invención.

Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis más bajas de los ingredientes activos de las combinaciones de la invención, por ejemplo, que las dosificaciones no solo son a menudo más pequeñas sino que también se aplican con 30 menos frecuencia, o pueden usarse para disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requisitos de los pacientes a tratar.

Combinaciones de compuestos que inhiben el enlace de la proteína Smac a los IAPs, N-[1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil- 35 octahidro-pirrol-2,3-c)piridin-1-il-etilo]-2-metilamino-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-(1-Ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluorobenzoi)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, y los taxanos se pueden combinar, independientemente o conjuntamente, con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más de otros adyuvantes farmacéuticos 40 convencionales y se administran por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, en forma de tabletas, cápsulas, comprimidos, etc. o parenteralmente, por ejemplo, intraperitonealmente o intravenosamente, en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles. Las composiciones enteral y parenteral se pueden preparar por medios convencionales.

La combinación de compuestos que inhiben el enlace de la proteína Smac a los IAPs y taxanos puede usarse sola o 45 combinada con al menos otro compuesto farmacéuticamente activo para su uso en estas patologías. Estos compuestos activos pueden combinarse en la misma preparación farmacéutica o en forma de "kit de partes" de preparaciones combinadas en el sentido de que las parejas de combinación pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de las parejas de combinación, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de partes pueden, por ejemplo, administrarse simultáneamente o escalonarse cronológicamente, es decir en diferentes puntos de tiempo y con 50 intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Los ejemplos no limitantes de compuestos que pueden citarse para su uso en combinación con la combinación de un compuesto que inhibe el enlace de la proteína Smac a los IAPs y taxanos son fármacos quimioterapéuticos citotóxicos, tales como citosina arabinósido, daunorrubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, VP-16, o imatinib etc. Además, la combinación de un compuesto que inhibe el enlace de la proteína Smac a los IAPs y taxanos podría combinarse con otros inhibidores de la señal de transducción u otros fármacos direccionados a oncogenes con la expectativa de que se produciría una sinergia significativa.

La COMBINACIÓN DE LA INVENCION puede ser una preparación combinada o una composición farmacéutica.

Además, la presente invención se relaciona con una COMBINACIÓN DE LA INVENCION para uso en un método para 55 tratar un animal de sangre caliente que tiene una enfermedad proliferativa.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa y para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Además, la presente invención proporciona un empaque comercial que comprende como ingredientes activos COMBINACIÓN DE LA INVENCION, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial en el retraso de la progresión o el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

La invención está representada por las combinaciones que comprenden:

- 5 • N-(1-Ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y paclitaxel;
- y N-[1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y paclitaxel o docetaxel.

En aspectos adicionales, la presente invención divulga:

- 10 • una combinación que comprende:
- (a) una COMBINACIÓN DE LA INVENCION, en la que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o cualquier hidrato de la misma; y, opcionalmente,
- (b) al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial;
- una composición farmacéutica que comprende:
- 15 (a) una cantidad que es terapéuticamente efectiva conjuntamente contra una enfermedad proliferativa de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION; y

- (b) al menos un portador farmacéuticamente aceptable;
- COMBINACIÓN DE LA INVENCION para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa;
- el uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa;
- 20 • COMBINACIÓN DE LA INVENCION para su uso, en el que el compuesto que inhibe el enlace de la proteína Smac a los IAPs es un compuesto de fórmula (I), en particular N-[1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-(1-ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable.
- 25

Además, en particular, la presente invención se refiere al uso de las combinaciones para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

#### B. Enfermedades a ser tratadas

- 30 El término "enfermedad proliferativa" incluye, pero no se limita a tumores, psoriasis, restenosis, esclerodermis y fibrosis.

- El término malignidad hematológica se refiere en particular a las leucemias, especialmente las que expresan Bcr-Abl, c-Kit o HDAC (o aquellas que dependen de Bcr-Abl, c-Kit o HDAC) e incluye, pero no se limita a, CML y ALL, especialmente la leucemia linfocítica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+LLA), así como la leucemia resistente a Imatinib. Especialmente preferido es el uso de las combinaciones de la presente invención para leucemias, tales como CML, ALL o AML. Más especialmente preferido es el uso en enfermedades que muestran resistencia a Imatinib y se vende bajo el nombre de Gleevec®.
- 35

- El término "una enfermedad tumoral sólida" significa especialmente cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de colon y generalmente del tracto gastrointestinal, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi.
- 40

- Las combinaciones de acuerdo con la invención, que inhiben las actividades de proteína quinasa mencionadas, especialmente proteínas de tirosina quinasa mencionadas anteriormente y más adelante, pueden por lo tanto usarse en el tratamiento de enfermedades dependientes de proteína quinasa. Las enfermedades dependientes de proteína quinasa son especialmente enfermedades proliferativas, preferiblemente tumores benignos o especialmente tumores malignos, por ejemplo, carcinoma de riñones, cerebro, hígado, glándulas suprarrenales, vejiga, mama, estómago (especialmente tumores gástricos), ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmones (especialmente SCLC), vagina o tiroides, sarcoma, mieloma múltiple, glioblastomas y numerosos tumores de cuello y cabeza, así como leucemias; especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, o un tumor de cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, especialmente psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, especialmente de carácter epitelial,
- 45
- 50 preferiblemente carcinoma mamario, o una leucemia. Son capaces de provocar la regresión de los tumores y prevenir

la formación de metástasis tumorales y el crecimiento de (también micro) metástasis. Además, se pueden usar en la hiperproliferación epidérmica, por ejemplo, psoriasis; en hiperplasia de próstata; y en el tratamiento de neoplasias, especialmente de carácter epitelial, por ejemplo, carcinoma mamario. También es posible usar las combinaciones de la presente invención en el tratamiento de enfermedades del sistema inmune en la medida en que estén implicadas varias o, especialmente, proteínas de tirosina quinasa individuales; además, las combinaciones de la presente invención pueden usarse también en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central o periférico donde está implicada la transmisión de señal por al menos una proteína de tirosina quinasa, especialmente seleccionada entre las mencionadas específicamente.

En CML, una translocación cromosómica balanceada recíprocamente en células madre hematopoyéticas (HSCs) produce el gen híbrido Bcr-Abl. Este último codifica la proteína de fusión oncogénica Bcr-Abl. Mientras que Abl codifica una proteína tirosina quinasa estrechamente regulada, que desempeña un papel fundamental en la regulación de la proliferación celular, adherencia y apoptosis, el gen de fusión Bcr-Abl codifica como quinasa constitutivamente activada, que transforma HSCs para producir un fenotipo que exhibe proliferación clonal desregulada, capacidad reducida para adherirse al estroma de la médula ósea y reducir la respuesta apoptótica a los estímulos mutagénicos, lo que le permite acumular progresivamente más transformaciones malignas. Los granulocitos resultantes no se desarrollan en linfocitos maduros y se liberan en la circulación, lo que conduce a una deficiencia en las células maduras y una aumentada susceptibilidad a la infección. Se han descrito inhibidores competitivos de ATP de Bcr-Abl que evitan que la quinasa active rutas mitogénicas y antiapoptóticas (por ejemplo, quinasa P-3 y STAT5), lo que lleva a la muerte de las células del fenotipo Bcr-Abl y proporciona de este modo una terapia eficaz contra CML. Las combinaciones de la presente invención son así especialmente apropiadas para la terapia de enfermedades relacionadas con su sobreexpresión, especialmente leucemias, tales como leucemias, por ejemplo, CML o ALL.

En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa incluye afecciones hiperproliferativas, tales como leucemias, hiperplasias, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis; y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, como estenosis o restenosis después de la angioplastia. En otro aspecto, las combinaciones de la presente invención podrían usarse para tratar la artritis.

Las combinaciones de la presente invención también pueden usarse para tratar o prevenir trastornos fibrogénicos, tales como esclerodermia (esclerosis sistémica); enfermedades asociadas con la agregación de proteínas y la formación de amiloide, tales como la enfermedad de Huntington; inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C y tratamiento del virus de la hepatitis C; tratar tumores asociados con una infección viral, como el virus del papiloma humano; e inhibir virus dependientes de proteínas de choque térmico.

Las combinaciones de la presente invención inhiben principalmente el crecimiento de vasos sanguíneos y, por lo tanto, son eficaces contra varias enfermedades asociadas con la angiogénesis desregulada, especialmente enfermedades causadas por neovascularización ocular, especialmente enfermedades retinopatías, tales como la retinopatía diabética o la degeneración de la mácula relacionada con la edad; psoriasis; hemangioblastoma, como hemangioma; trastornos proliferativos de células mesangiales, tales como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo, nefropatía diabética; nefroesclerosis maligna; síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo de trasplantes; o especialmente enfermedad renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa; síndrome hemolítico-urémico; nefropatía diabética; nefroesclerosis hipertensiva; ateroma; reestenosis arterial; enfermedades autoinmunes; diabetes; endometriosis; asma crónica; y especialmente enfermedades neoplásicas (tumores sólidos, pero también leucemias y otras neoplasias hematológicas), tales como especialmente cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (especialmente cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi. Las combinaciones de la presente invención inhiben el crecimiento de tumores y son especialmente adecuadas para prevenir la diseminación metastásica de tumores y el crecimiento de micrometástasis.

Las combinaciones de la presente invención pueden usarse en particular para tratar:

(i) un tumor de mama; un tumor epidermoide, como un tumor epidermoide y/o un tumor en el cuello o un tumor en la boca; un tumor de pulmón, por ejemplo, un tumor de pulmón de célula pequeña o no pequeña; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorrectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata, especialmente un tumor de próstata refractario a hormonas;

(ii) una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos; o

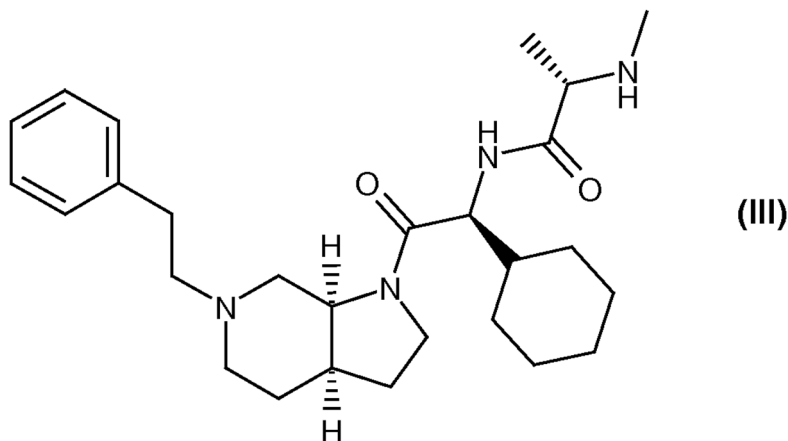
(iii) un tumor que es refractario al tratamiento con otros agentes quimioterapéuticos debido a la resistencia a múltiples fármacos.

Se debe considerar que cualquier parte de los ejemplos que hacen referencia a compuestos que no están dentro del alcance de la invención como se reivindica representa datos comparativos.

### Ejemplo 1

La combinación de docetaxel con un compuesto N-[1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il-etil)-2-metilamino-propionamida de fórmula (III) en la línea de carcinoma de ovario SKOV3 da como resultado una sinergia significativa *in vitro*. La Figura 1 indica actividad antiproliferativa del compuesto de fórmula (III) solo (fila inferior), docetaxel solo (columna más hacia la izquierda) y combinaciones de los dos agentes a través de un intervalo de dosis.

La Figura 2 es el isoblograma correspondiente al 70% de inhibición del crecimiento.



compuesto de fórmula (III).

### Ejemplo 2

La combinación de un compuesto de fórmula (III) y paclitaxel tiene una actividad antitumoral superior en comparación con cualquier agente administrado como agente único en el modelo de cáncer de mama ortotópico MDA-MB-231. Los tumores establecidos se trataron durante dos semanas con los regímenes de dosis indicados en la Figura 2.

### Ejemplo 3

La Figura 4 indica actividad antiproliferativa de Taxol se potencia dramáticamente por combinación con un compuesto de fórmula (III) en la línea celular de melanoma A375. La curva superior muestra la respuesta a la dosis de Taxol sola en A375 en ensayo de proliferación de tres días. Las dos curvas inferiores muestran la respuesta a la dosis de Taxol en presencia de 6  $\mu\text{M}$  o 12  $\mu\text{M}$  de compuesto de fórmula (III).

El compuesto de fórmula (III) no tiene actividad independiente en A375 (datos no mostrados).

### Ejemplo 4

Los compuestos inhibidores de IAP tales como LBW242 muestran actividad de agente único en un número limitado de líneas de células tumorales *in vitro*. Para determinar si un número mayor de líneas celulares responden a un inhibidor de IAP en combinación con Taxol, las evaluaciones de respuesta a la dosis de Taxol se realizan en presencia o ausencia de LBW242 con 10-12 líneas celulares tumorales que representan los siguientes cánceres: pulmón, ovario, melanoma, pancreático. El criterio utilizado para una asignación de actividad combinada, ya sea aditividad o sinergia, es un cambio de potencia de cinco veces como mínimo para la IC50 de Taxol en combinación con LBW242 en relación con el Taxol solo. Las líneas celulares tumorales que responden a LBW242 como una monoterapia tales como MDA231 y SKOV3 también exhiben actividad de combinación con Taxol. En todos los tipos de cáncer sometidos a prueba, se identifican líneas de células tumorales en las que el compuesto inhibidor de IAP no tiene actividad de agente único y, sin embargo, mejora la respuesta a Taxol. Por lo tanto, el rango de líneas celulares tumorales sensibles a LBW242 en combinación con un agente citotóxico es ligeramente mayor que el rango de respuesta como un agente único.

LBW242, LCJ917, LCP656 y LCL161 son moléculas pequeñas miméticas Smac con afinidad nM para el dominio BIR3 de XIAP y CIAP1. Como se cree que el inhibidor de las proteínas de apoptosis (IAPs) protege las células tumorales de la muerte celular apoptótica, se anticipó que tales agentes sensibilizarían las células tumorales a los estímulos apoptóticos. Curiosamente, tales agentes tienen actividad inductora de antiproliferación/apoptosis como agentes únicos frente a un estrecho intervalo de líneas celulares tumorales por razones que siguen sin estar claras. Para determinar si el espectro de líneas celulares tumorales que respondían a estos agentes sería más amplio en combinación con el fármaco citotóxico Taxol, sometemos los paneles de líneas celulares tumorales que representan una serie de cánceres humanos a análisis de combinación *in vitro*.

40 Materiales y métodos

## ES 2 684 120 T3

Reactivo MTS (#G1111; Promega) en PBS, pH 6-6,5. Metosulfato de Fenazina (PMS) (#P-5812; Sigma). Placas de cultivo tisular de 96 pozos (#3585; Corning Costar). Medio de cultivo celular RPMI 1640 (#22400-071; Invitrogen). Penicilina/Estreptomina (#15140-122; Invitrogen). Suero bovino fetal (#10082-139; Invitrogen). (Nota: RPMI 1640+ FBS al 10% + penicilina/estreptomina es "medio completo RPMI/FBS al 10%"). 0,25% de Tripsina-EDTA (#25200-056; Invitrogen). Los compuestos inhibidores de IAP LBW242, LCJ917, LCP656 y LCL161 se disuelven en DMSO a una concentración de 10 mM y se almacenan a -20 °C. Las líneas de células tumorales se adquieren de ATCC.

### Ensayo MTS

La proliferación celular/muerte celular se analiza en 72 horas. Ensayos de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal interna (MTS). Las líneas celulares tumorales se siembran a densidades subconfluentes en formato de placa de 96 pozos y se dejan adherir durante 12-16 horas. Los Cpd se agregan entonces de acuerdo con los siguientes esquemas: i. Los agentes quimioterapéuticos o cpds citotóxicos (Ctx) se añaden solos, en un esquema de titulación de 8 puntos/10 veces de dosis alta a baja, por triplicado. ii. El inhibidor de la IAP (NVP-LBW242) se agrega solo, a una sola dosis fija (dosis determinada en ensayos MTS independientes) por triplicado. iii. El agente Ctx (esquema de 8 puntos/10 veces) y LBW242 (dosis única fija) se agregan juntos, simultáneamente, por triplicado. Una vez que se completa toda la dosificación, las células se cultivan durante otras 72 horas y luego se ensayan usando el formato MTS:

### Día 1

1. Sembrar las células en medio completo RPMI/FBS al 10%. Configuración de las placas Tiempo 0 (T.0) y Experimental (EXP) según sea apropiado para cada línea celular. Cada placa contendrá medio de cultivo (CM) solamente (en blanco) pozos (200 ul/pozo).

2. Una placa "en blanco" adicional contendrá los pozos en blanco: los 24 pozos centrales contendrán 12 pozos con 100 ul de CM/pozo y 12 pozos con 110 ul de CM/pozo. Todos los pozos circundantes contendrán 200 ul CM/pozo.

3. Tripsinizar las células a 37 °C/CO<sub>2</sub> al 5% durante hasta 5', apagar la tripsina con CM y luego sembrar las células en placas de 96 pozos a 90 ul/pozo. Las células se siembran a densidades apropiadas para cada línea celular (las densidades apropiadas de células producirán un crecimiento celular óptimo que se refleja en los valores T.0 OD 490 entre 0,3-0,8). Agregar 90 ul de CM a 6 pozos en blanco en la placa T.0 y 200 ul de CM a todos los pozos circundantes. Agregar 200 ul de CM a todos los pozos externos en placas Exp. Cultivar las placas a 37 °C/CO<sub>2</sub> al 5% durante 24 (placa T.0) a 96 horas (placas EXP).

### Día 0

1. Agregar reactivos MTS/PMS a T.0 Placa(s). Mezclar suficiente cantidad de cada reactivo (100 µl de PMS 500 µM por 2 ml de 333 µg/ml de reactivo MTS/placa de 96 pozos) por 20 µl/pozo. Agregar 20 ul de mezcla a cada pozo e incubar la placa o placas durante 2 horas a 37 °C/CO<sub>2</sub> al 5%. Leer OD 490 nm usando el software SoftMax Pro en un espectrofotómetro Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Calcular los valores de T.0 para cada línea celular a analizar generando el valor medio de las lecturas de OD 490 nm de los pozos T.0 de cada línea celular (6/línea celular) y restando los valores medios de OD 490 nm de los pozos en blanco.

2. Dosificar la placa o placas EXP con los Cpd apropiados por triplicado en los esquemas que se muestran en la figura 5. Incubar las placas a 37 °C/CO<sub>2</sub> al 5% durante 72 horas.

### Día 3

1. Agregar reactivos MTS/PMS a la placa o placas EXP. Mezclar suficiente cantidad de cada reactivo (100 µl de PMS 500 µM por 2 ml de 333 µg/ml de reactivo MTS/placa de 96 pozos) por 20 µl/pozo. Agregar 20 ul de mezcla a cada pozo e incubar la placa o placas durante 2 horas a 37 °C/CO<sub>2</sub> al 5%. Leer OD 490 nm usando el software SoftMax Pro en un espectrofotómetro Molecular Devices. Los datos de MTS se generan como se describe a continuación:

Calcular % CG promediando primero los resultados por triplicado (restando los valores del medio en blanco) de la siguiente manera:

Si OD tratado > OD T.0, entonces: % CG =

$$100X [(OD\ tratado - OD\ T.0) / (OD\ no\ tratado\ 72\ horas - OD\ T.0)]$$

Si OD tratado < OD T.0, entonces: % CG =

$$100X [(OD\ tratado - OD\ T.0) / OD\ T.0]$$

### Selección de niveles de dosis de inhibidor IAP

Los inhibidores de IAP se usan a una única dosis fija de 10 µM (12 µM en los ensayos más antiguos) en líneas donde el compuesto no muestra ningún efecto (IC<sub>50</sub>>10 µM) como agente único.

Los inhibidores de IAP se usan en una sola dosis fija produciendo 70-80% de control de crecimiento celular (% CG) (entre dosis IC20-IC30) en líneas donde los compuestos muestran una actividad independiente moderada (IC50 1-10 uM) como agente único.

- 5 En la mayoría de los casos, las dosis fijas en líneas celulares específicas se establecen mediante la generación de datos empíricos en los ensayos MTS.

Criterios para la llamada de actividad de la combinación

Las combinaciones que muestran un cambio de potencia  $\geq 5$  veces en la dosis de IC50 en comparación con Taxol solo se les asigna puntaje como una combinación de aciertos de actividad siempre que bajo condiciones similares LBW242 por sí mismo no produjera  $<70\%$  CG (IC30).

- 10 La verdadera evaluación de sinergia requiere titulaciones de proporción fija de parejas de combinación y determinación de índices de combinación. Los criterios anteriores no distinguen formalmente entre sinergia y aditividad.

Líneas de células tumorales ováricas:

Figura 5 Taxol + N-(1-ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 100 nM combinación en OVCAR-4

- 15 Figura 6 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida 1 uM combinación en OVCAR-4

Figura 7 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida 10 uM combinaciones en TOV 21G

- 20 Figura 8 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida 80 nM combinaciones en SKOV-3

Líneas celulares de cáncer de melanoma:

Figura 9 Taxol + de N-(1-ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 10 uM combinación en SKMEL-2

- 25 Figura 10 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida 10 uM combinación en SKMEL-2

Figura 11 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida 10 uM combinación en MEWO

Figura 12 Taxol + N-(1-Ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 10 uM combinación en A375

- 30 Figura 13 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-(2-{2-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 1 uM combinación en A375

Figura 14 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida 6 uM combinación en A375

- 35 Figura 15 Taxol + N-(1-ciclohexil-2-{2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 10 uM combinación en A375

Figura 16 Taxol + N-(1-Ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 10 uM combinación en A375

Figura 17 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-(2-{2-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 1 uM combinación en A375

- 40 Figura 18 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida 10 uM combinación en A375

Figura 19 Taxol + N-(1-ciclohexil-2-{2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 10 uM combinación en A375

Líneas celulares de tumor pulmonar:

- 45 Figura 20 Taxol + N-(1-ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 10 uM combinación en NCI-H2030

Figura 21 Taxol + N-(1-ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 2 uM combinación en NCI-H23

Figura 22 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrololo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida 0.5 uM combinación en SK-LU-1

5 Figura 23 Taxol + N-(1-ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 7 uM combinación en NCI-H441

Figura 24 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrololo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida combinación en NCI-H441

10 Figura 25 Taxol + N-(1-ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida 4 uM combinación en A-427

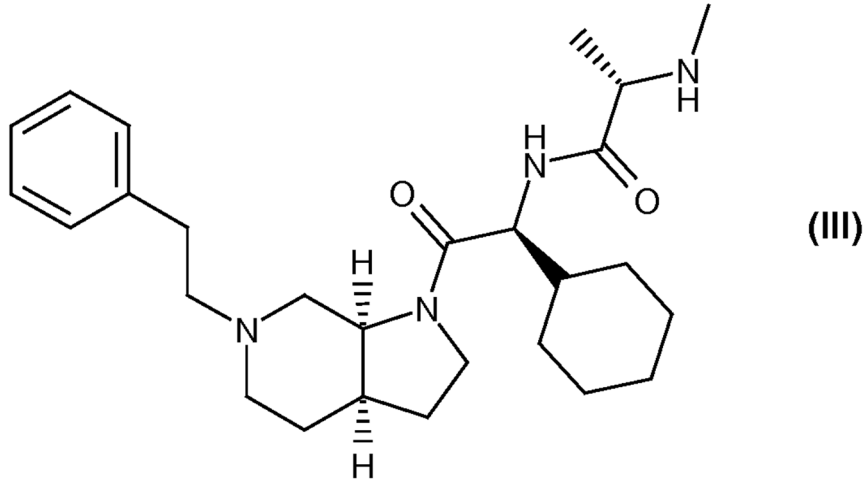
Figura 26 Taxol + N-[1-Ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenetil-octahidro-pirrololo[2,3-c]piridin-1-il)-etil]-2-metilamino-propionamida 10 uM combinación en A-427



REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (III) que es N [1-ciclohexil-2-oxo-2-(6-fenil-octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-1-il-etil]-2-metilamino-propionamida



5

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo

y

(b) paclitaxel o docetaxel.

2. La combinación farmacéutica que comprende:

10 (a) N-(1-Ciclohexil-2-{2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (LCL161), o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y (b) paclitaxel.

3. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (b) es paclitaxel.

4. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (b) es docetaxel.

15 5. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 2, la reivindicación 3 o la reivindicación 4, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa.

6. Uso de la combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, reivindicación 2, reivindicación 3 o reivindicación 4, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad proliferativa.

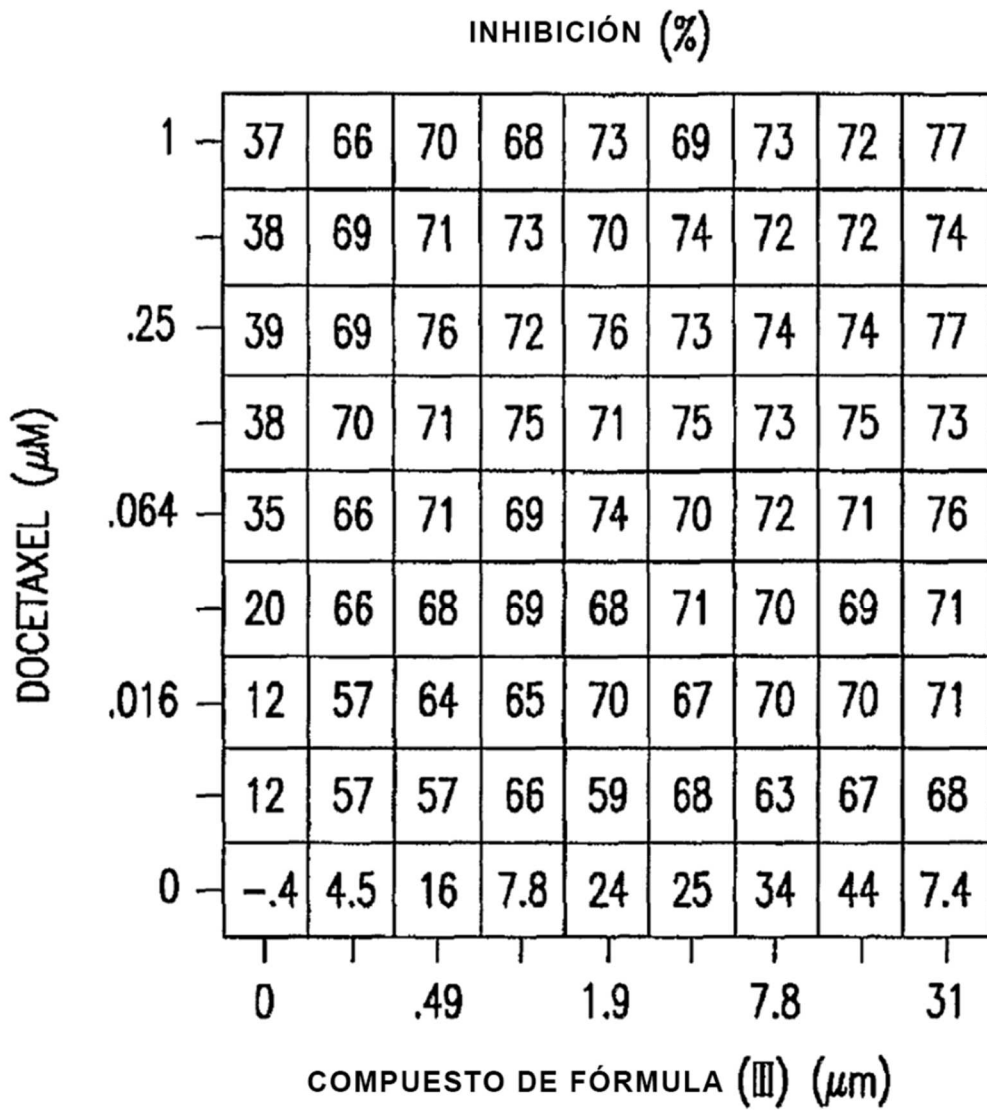


FIG. 1

ISOBOLOGRAMA

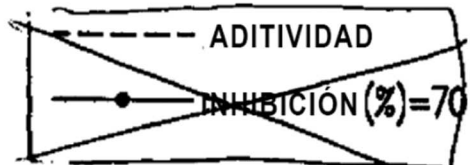
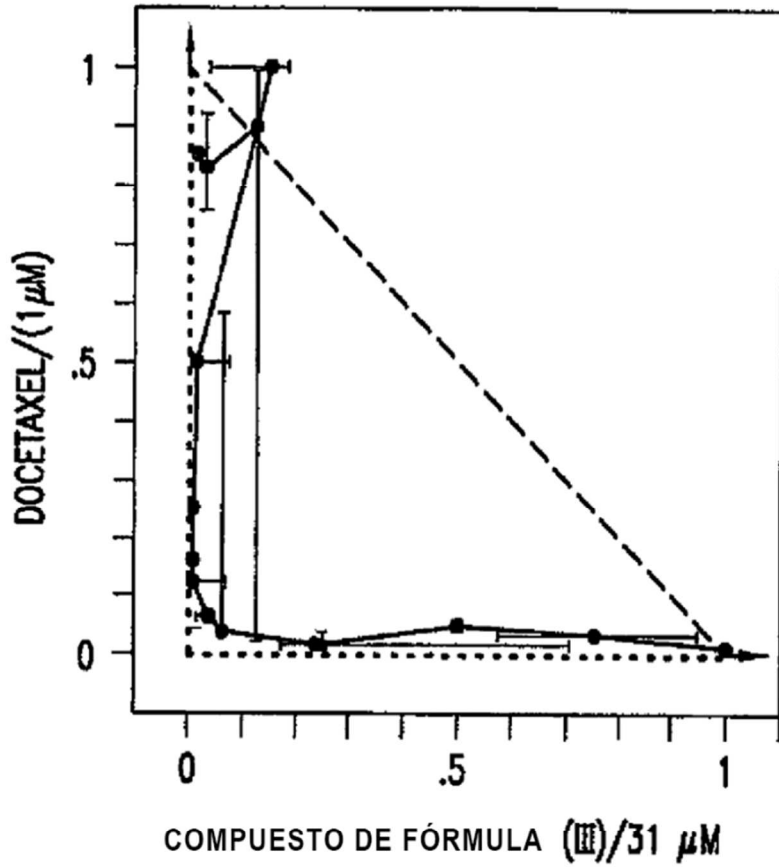


FIG.2

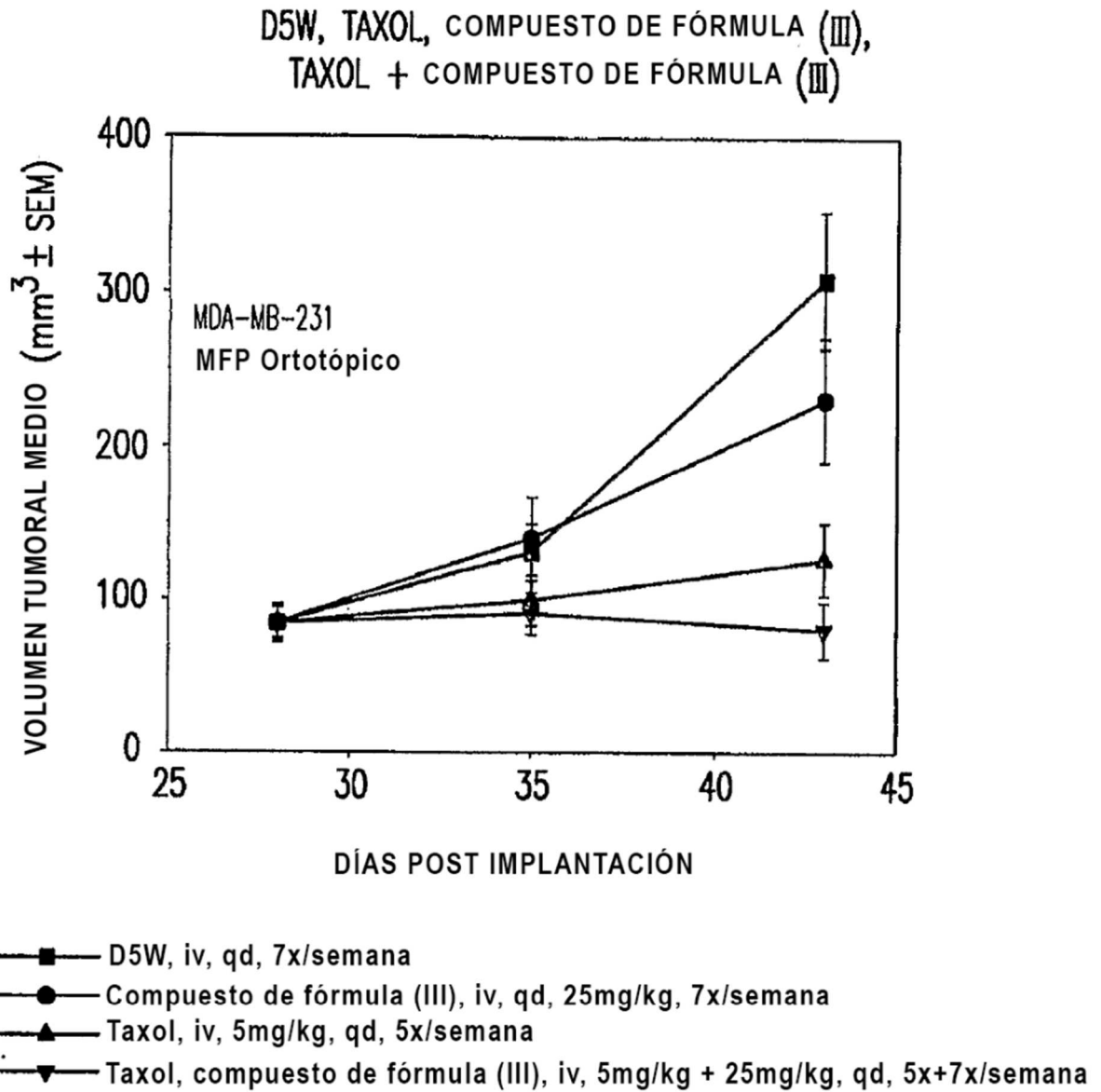


FIG.3

TAXOL + COMPUESTO DE FÓRMULA (III) COMBINACIÓN EN A375P10-4000

(TITRACIONES 72 HORAS)

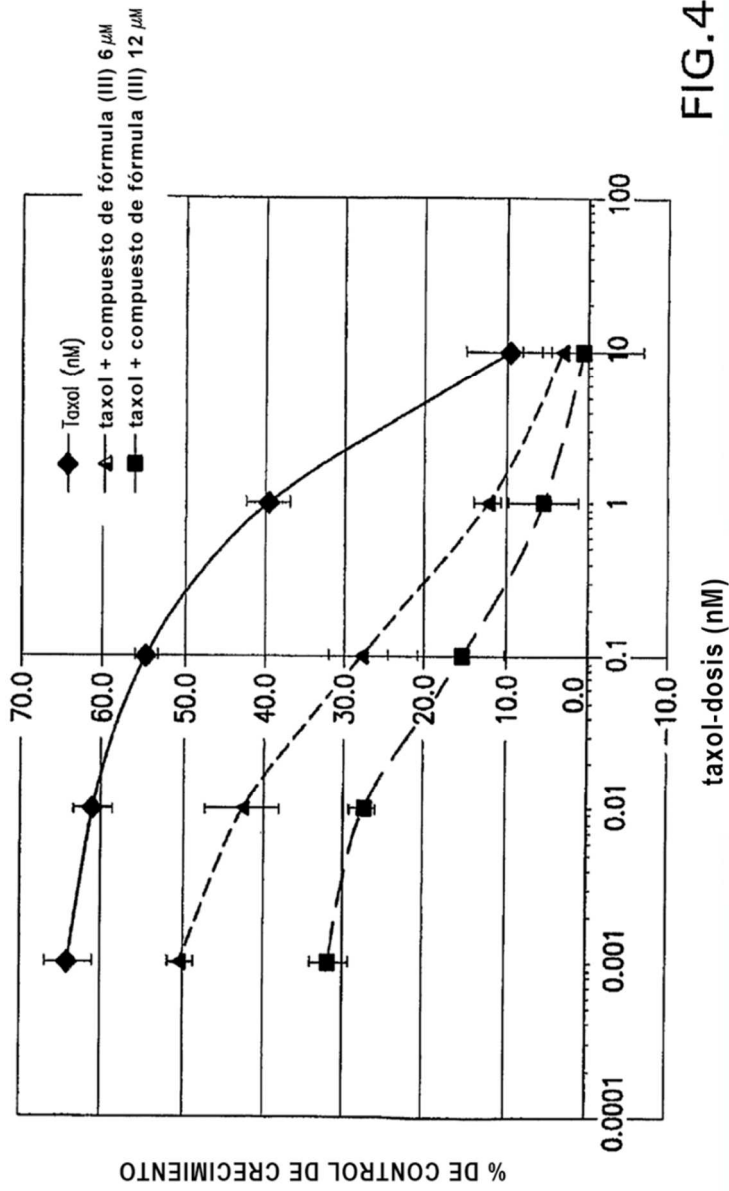


FIG.4

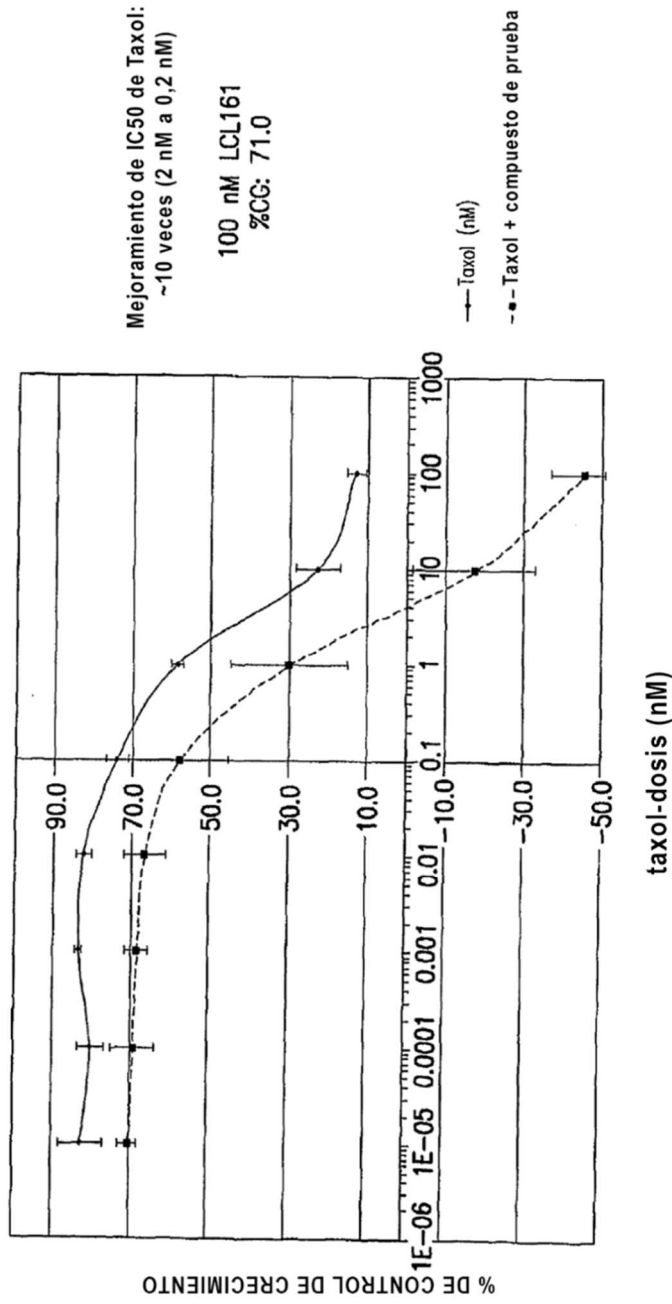
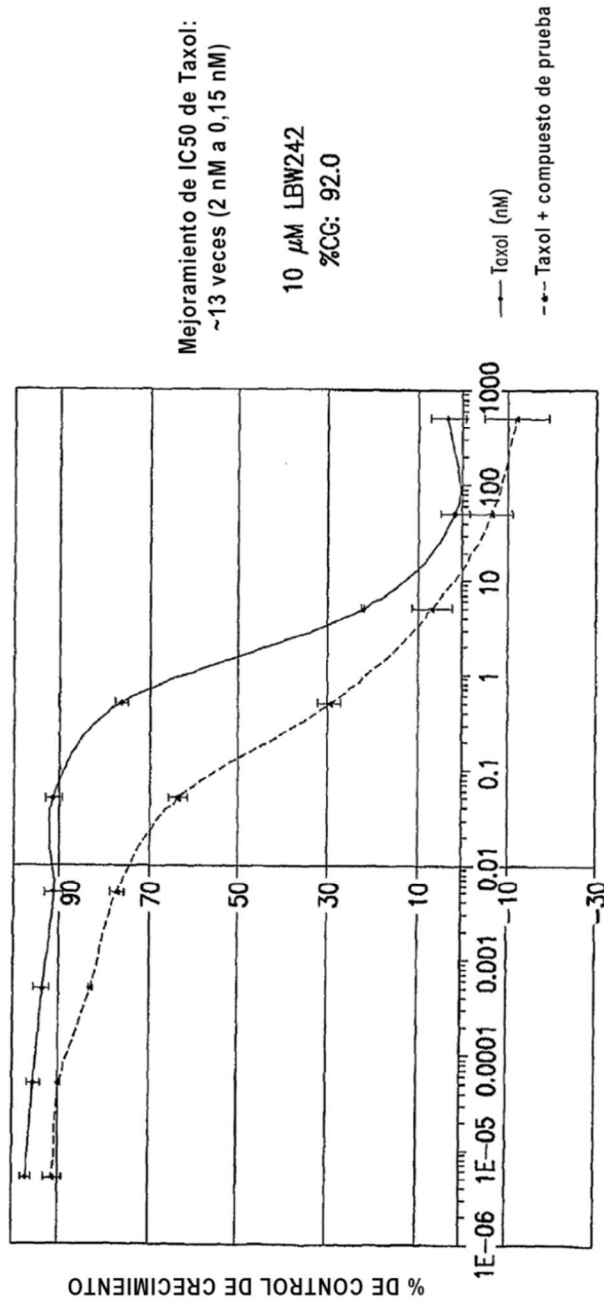


FIG.5



taxol-dosis (nM)  
FIG.6

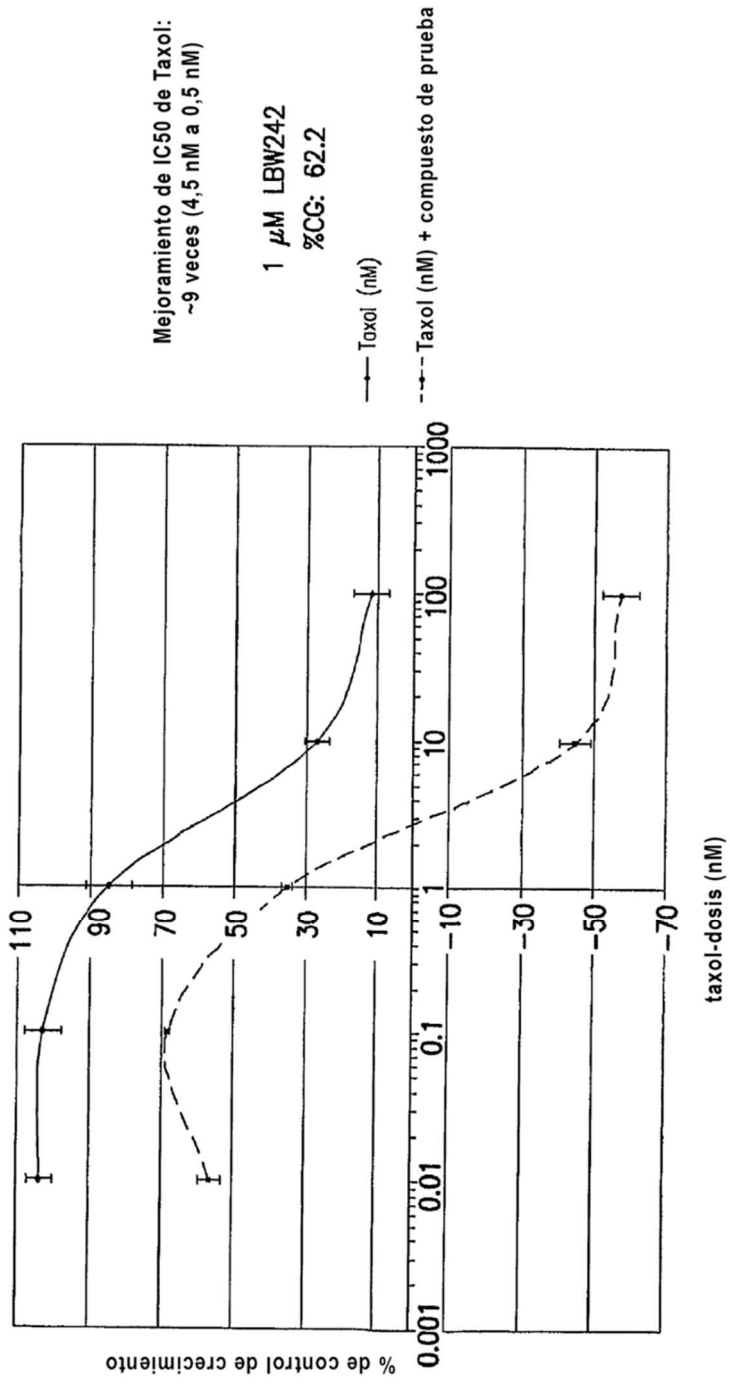


FIG. 7



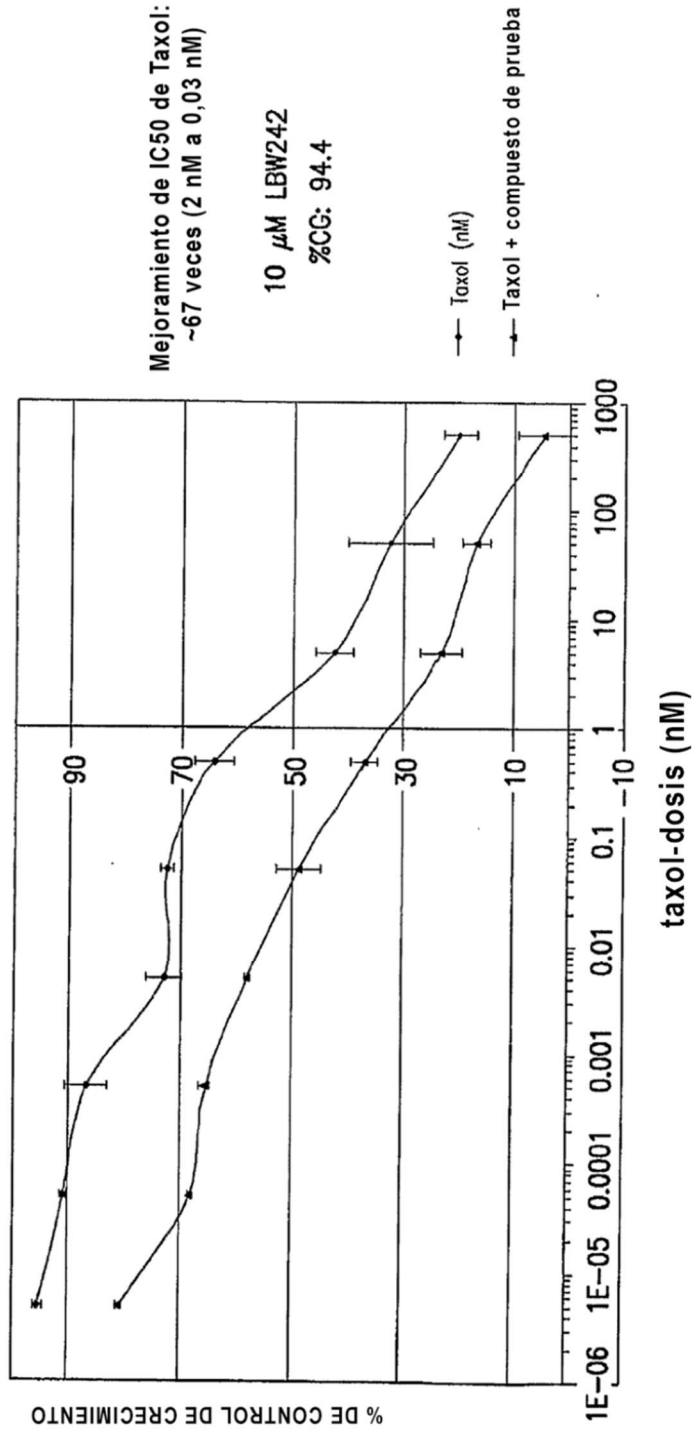


FIG.8

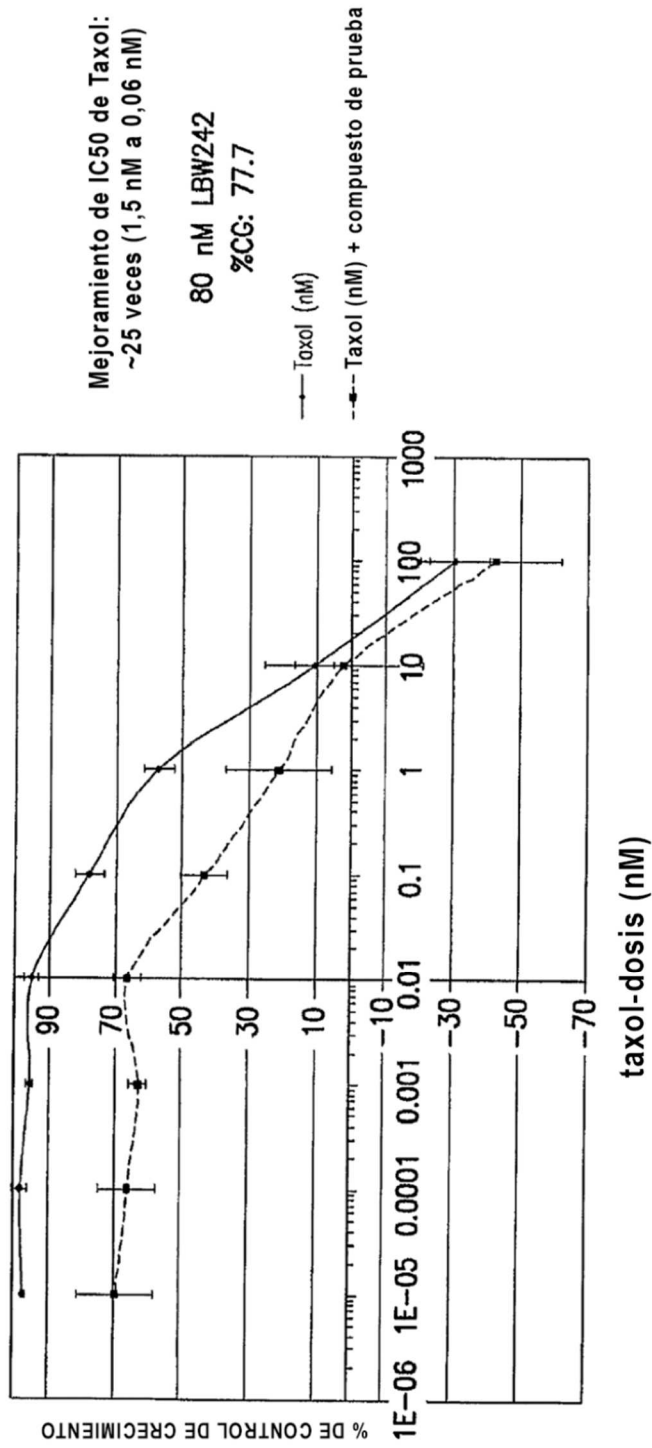


FIG.9

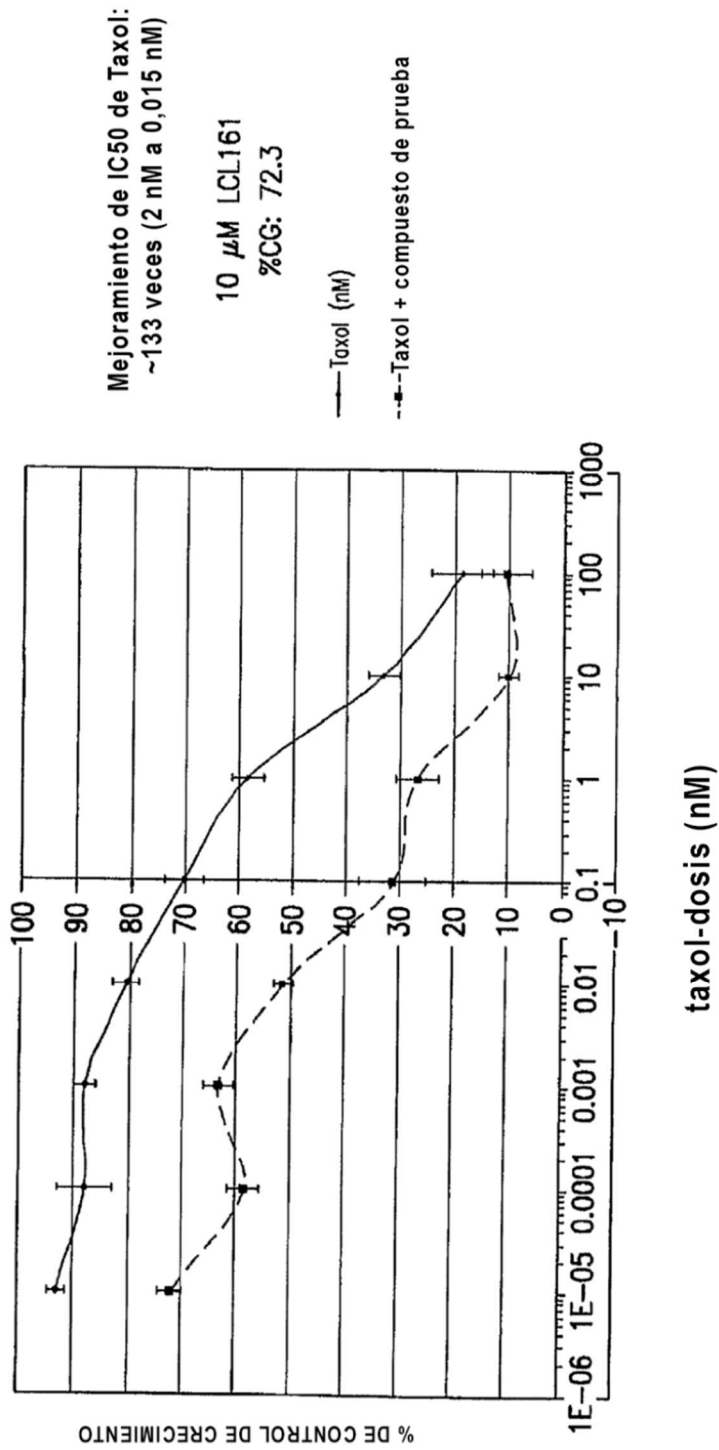


FIG.10

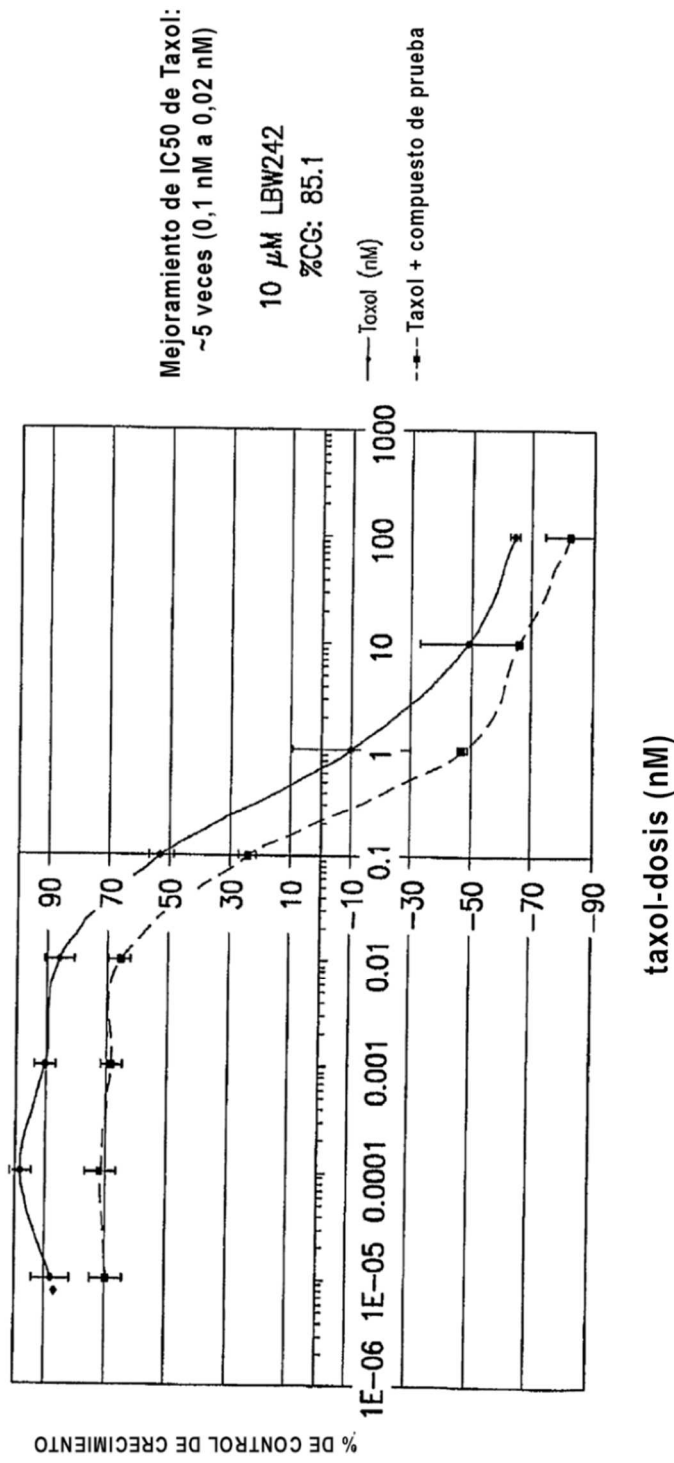


FIG.11

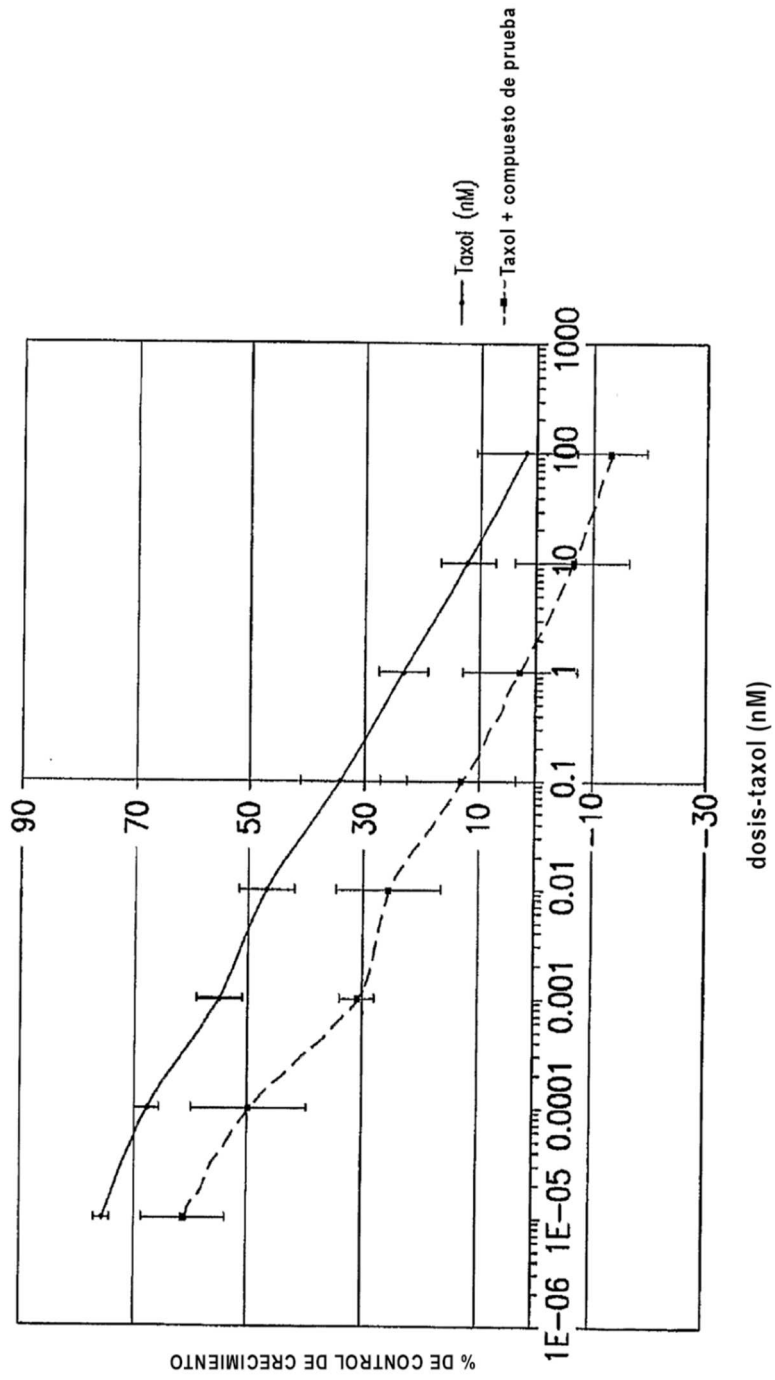


FIG.12

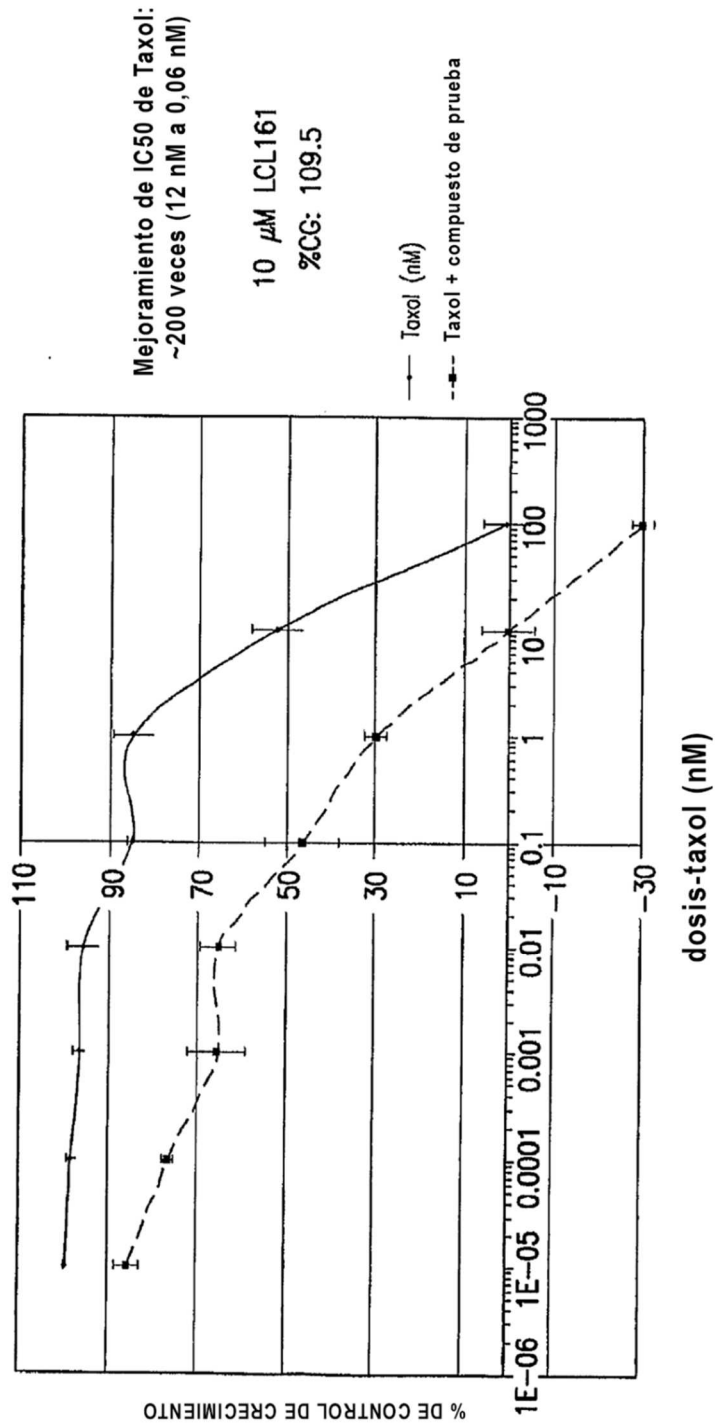


FIG.13

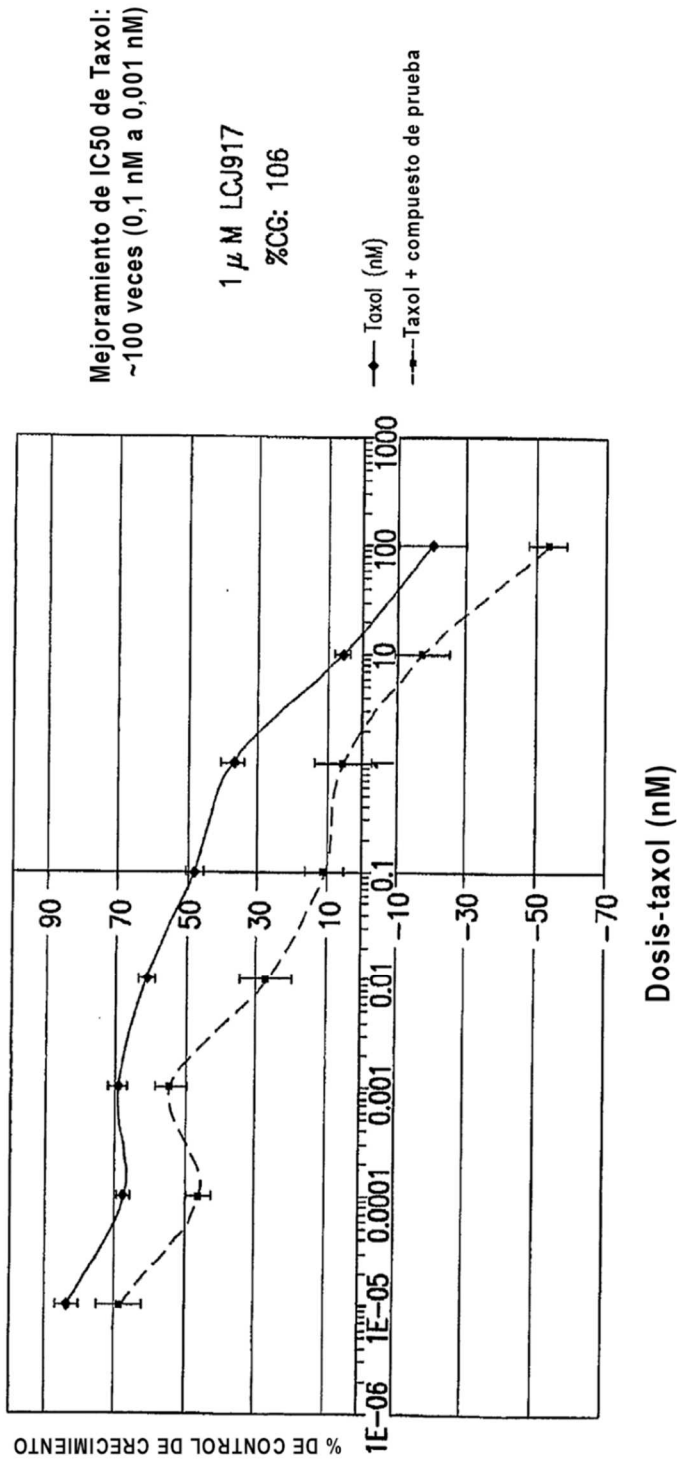


FIG.14

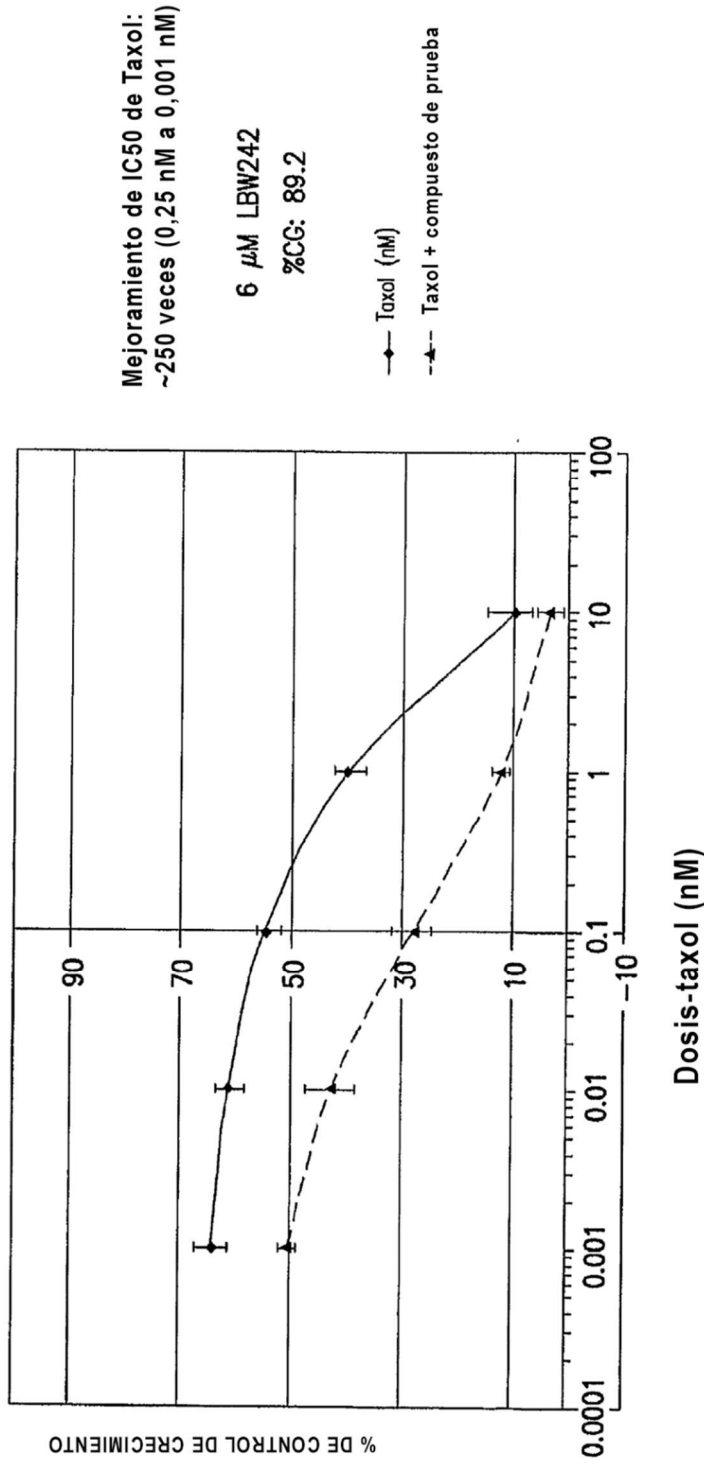


FIG.15



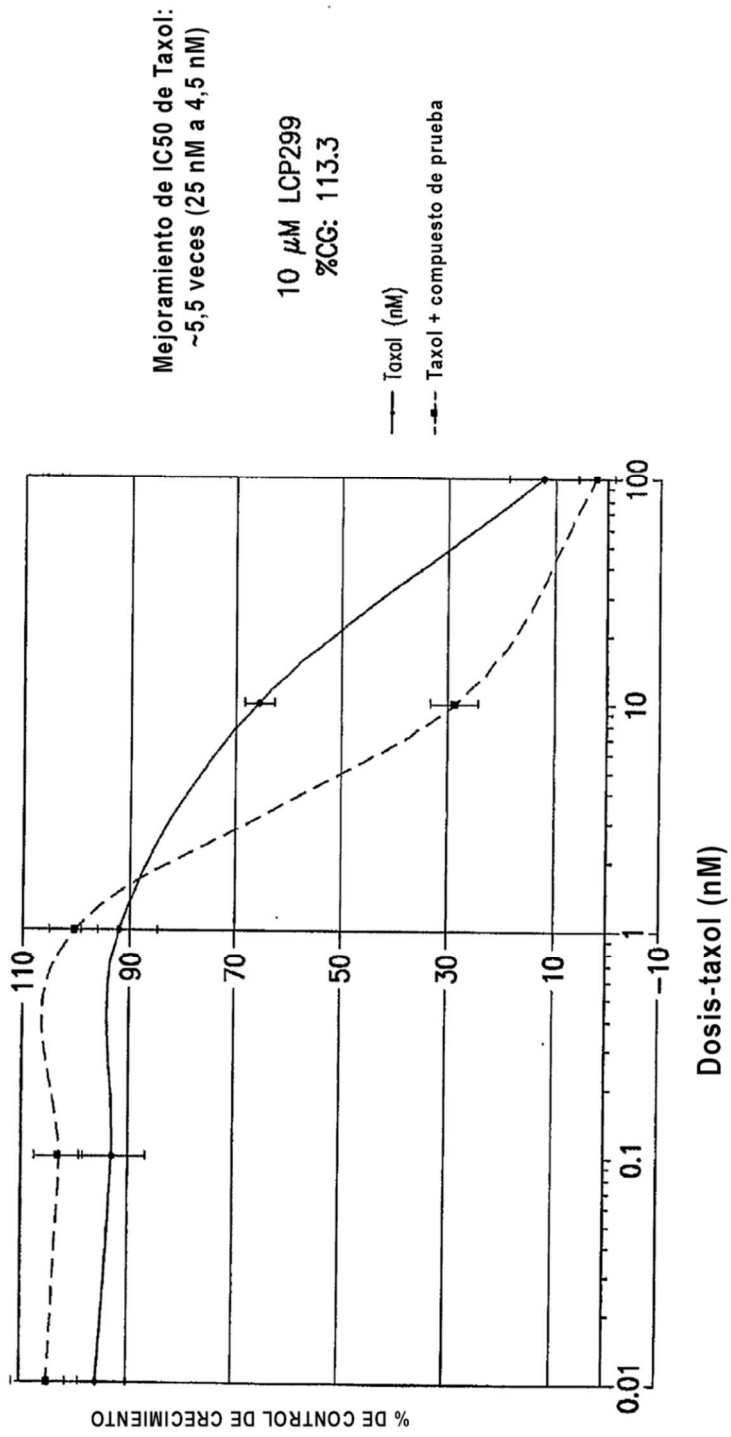


FIG. 16

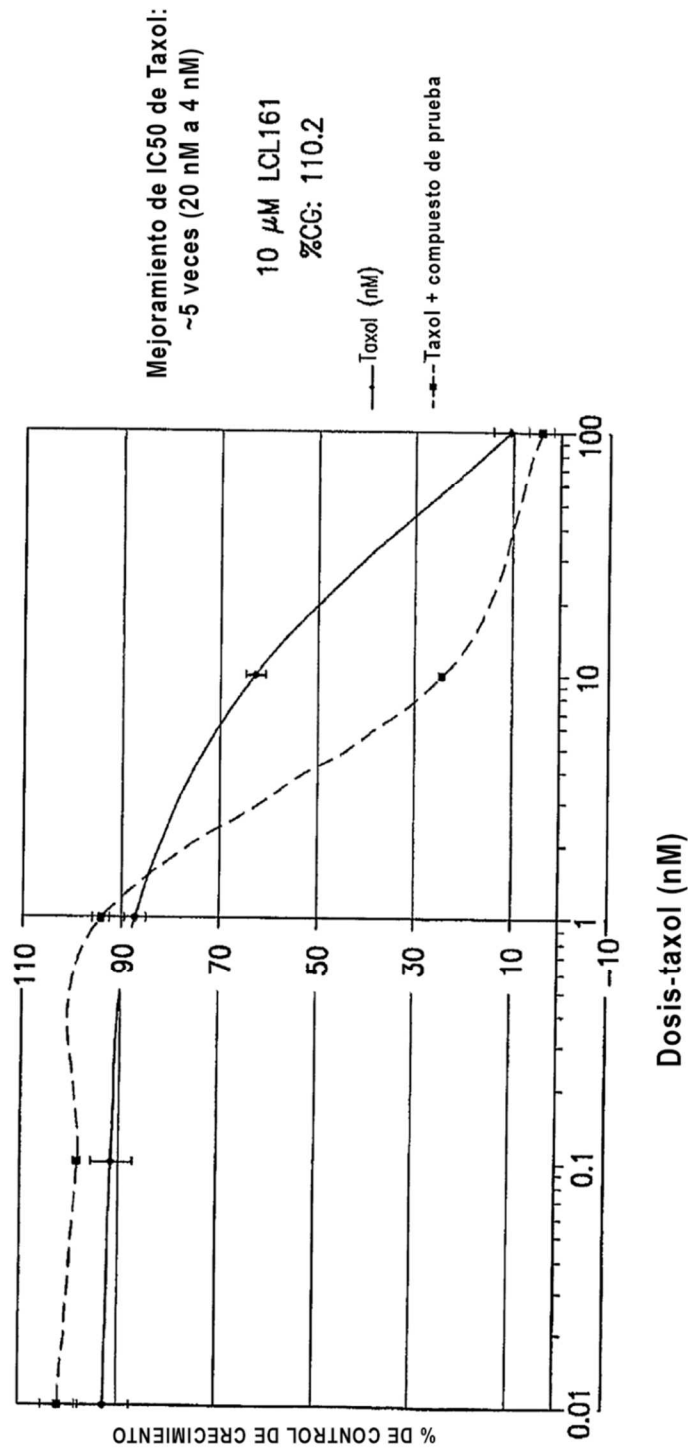


FIG.17

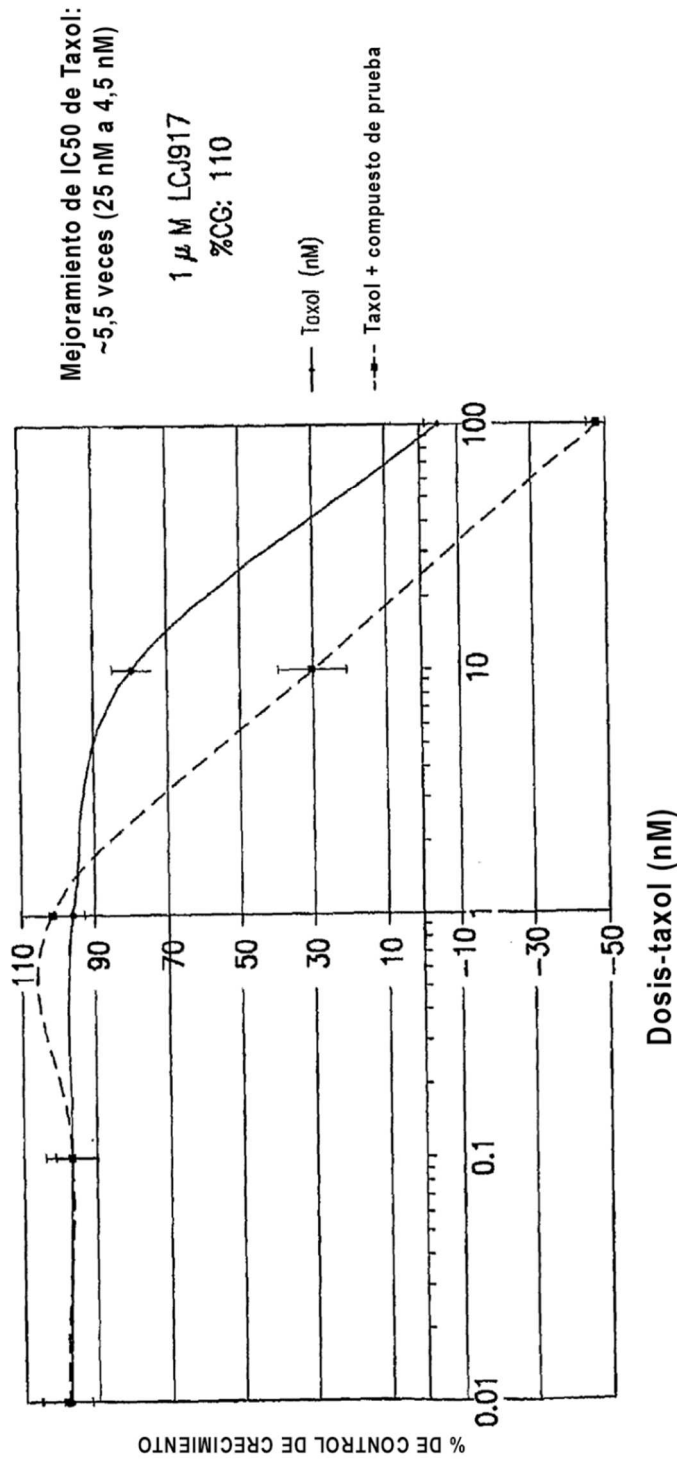


FIG.18

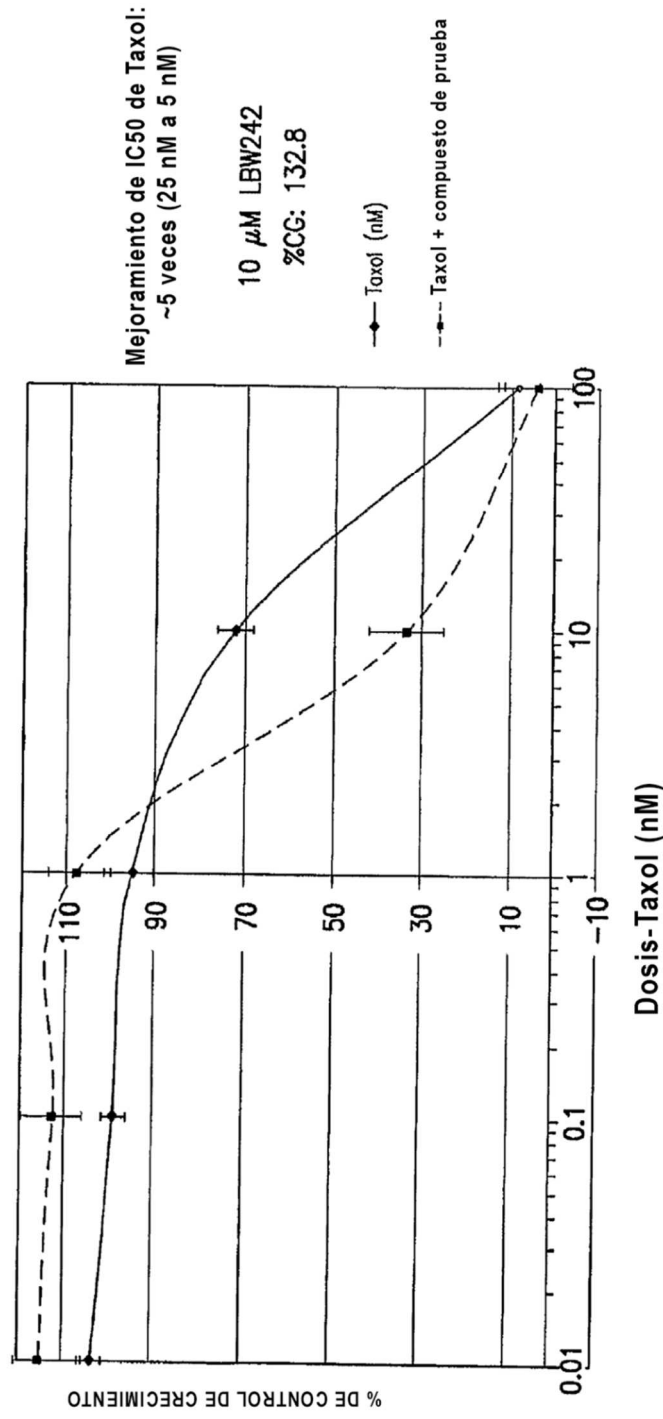


FIG.19

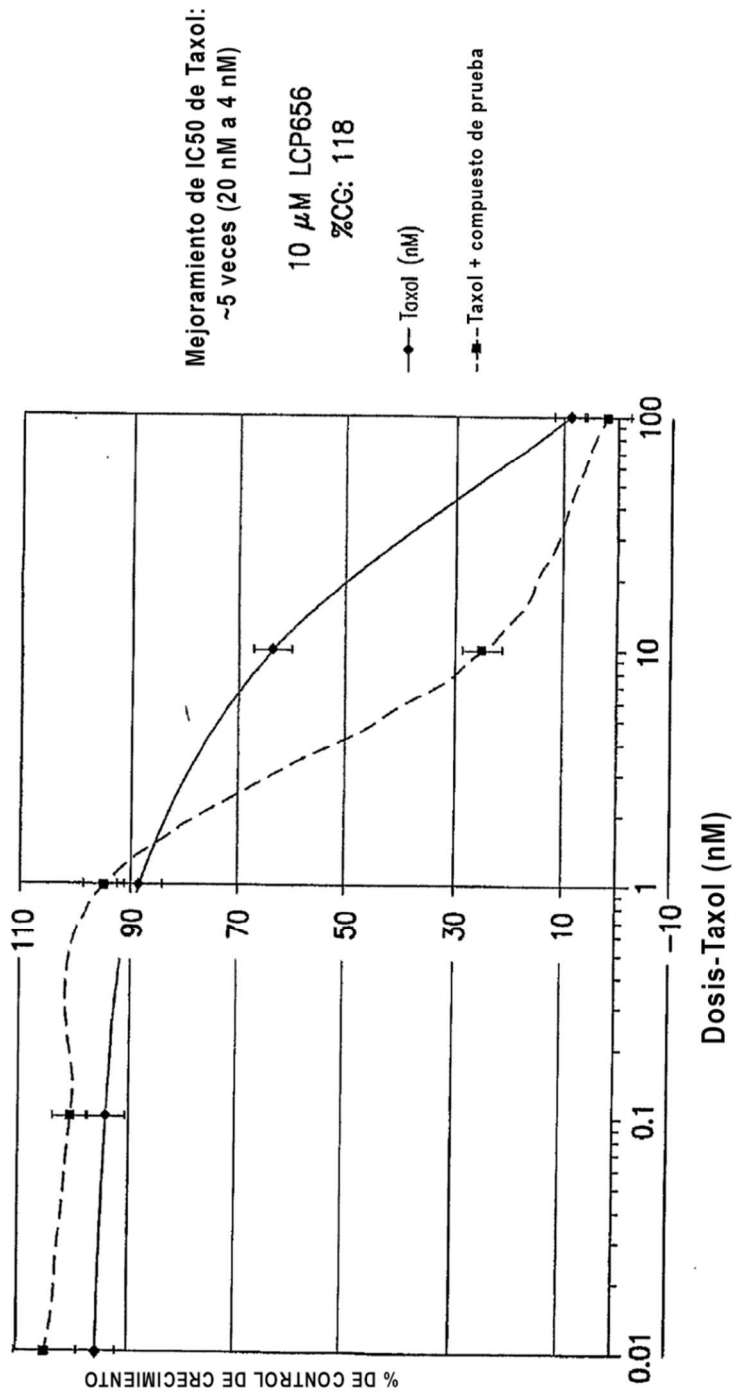


FIG.20

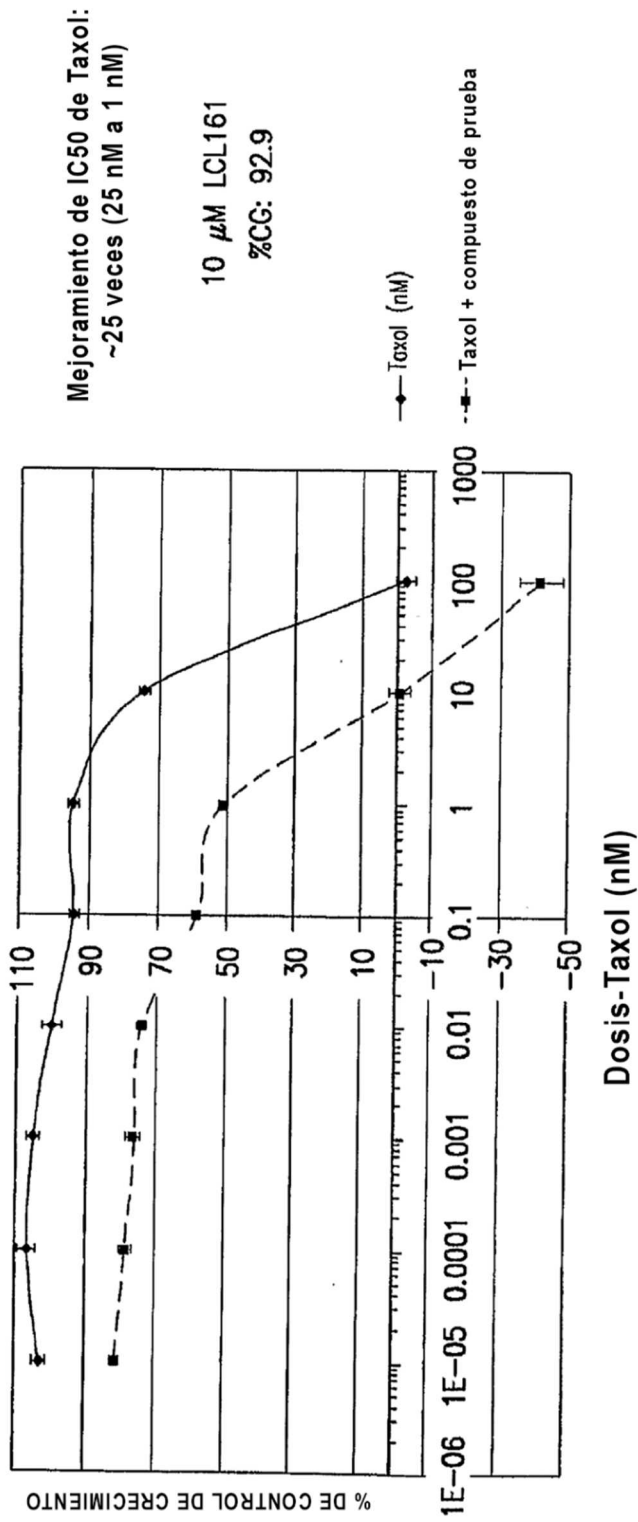


FIG.21

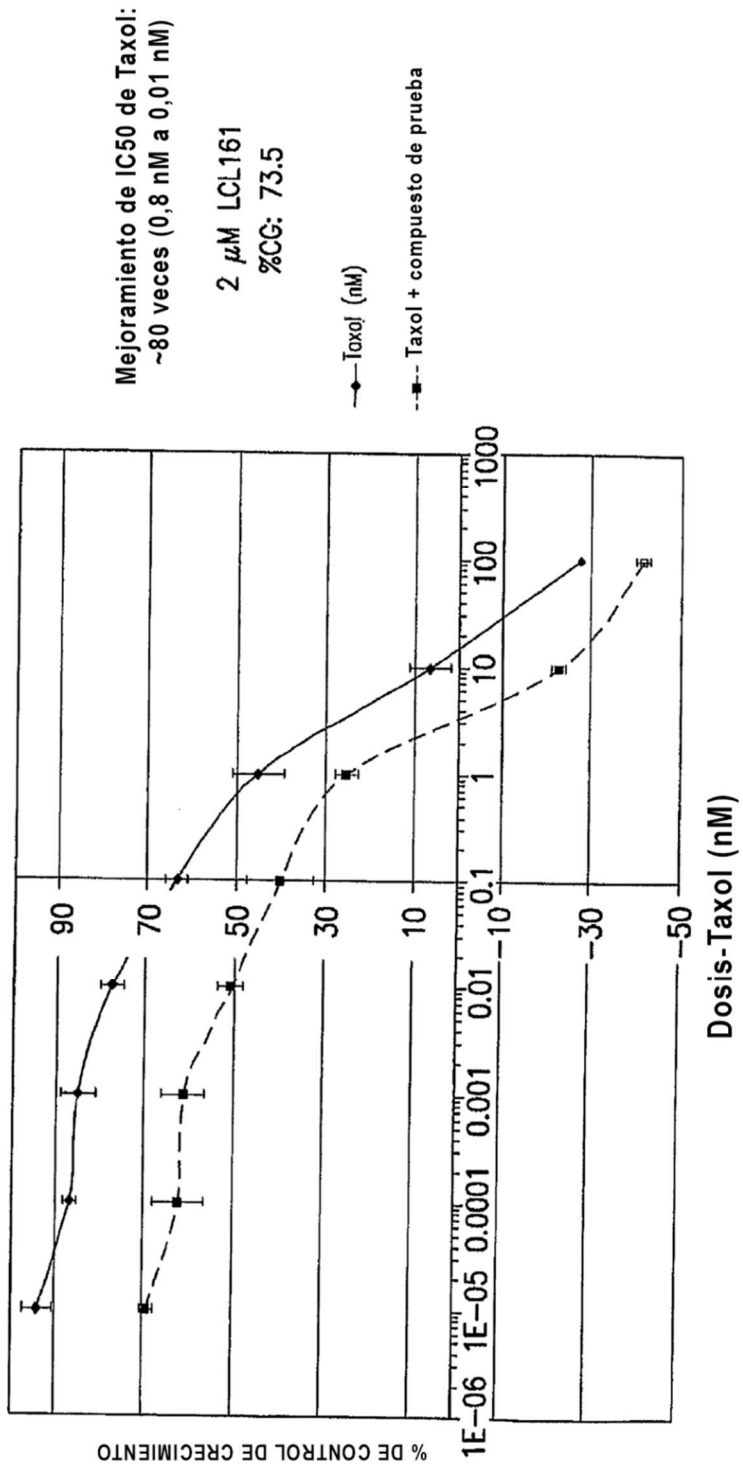


FIG.22

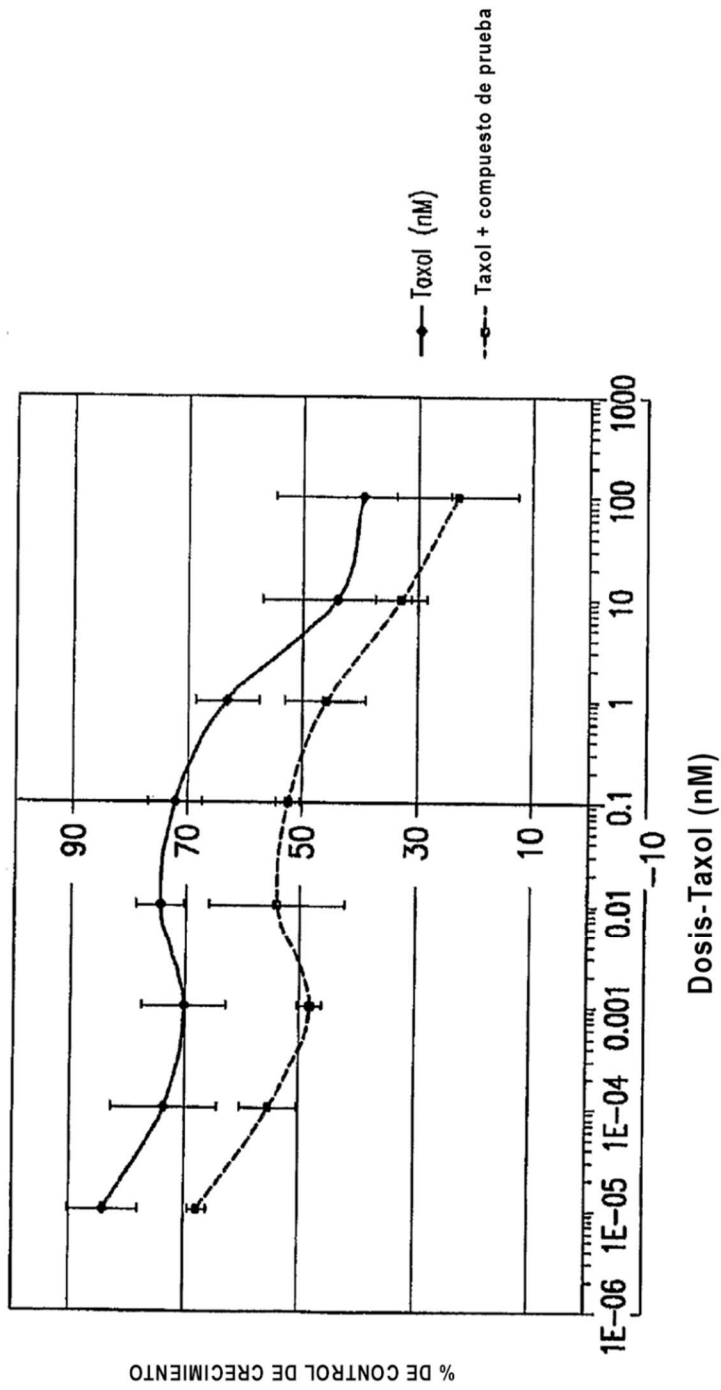


FIG.23



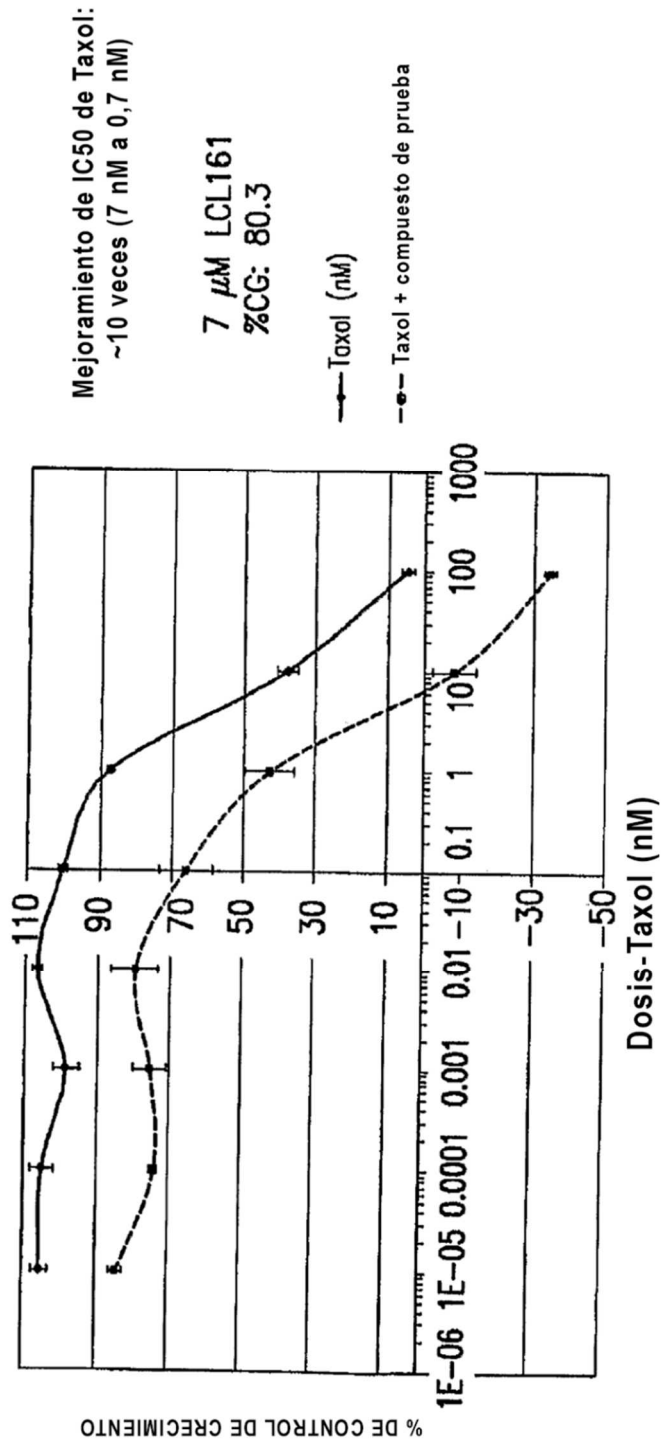


FIG.24

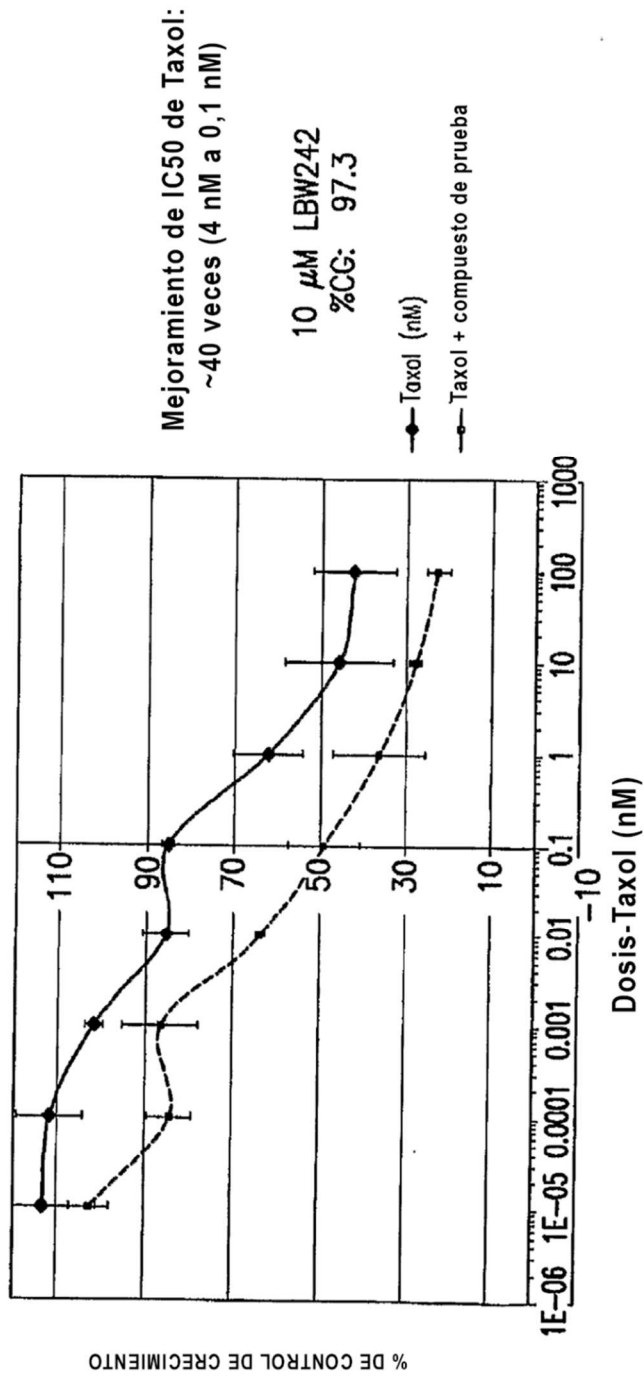


FIG.25

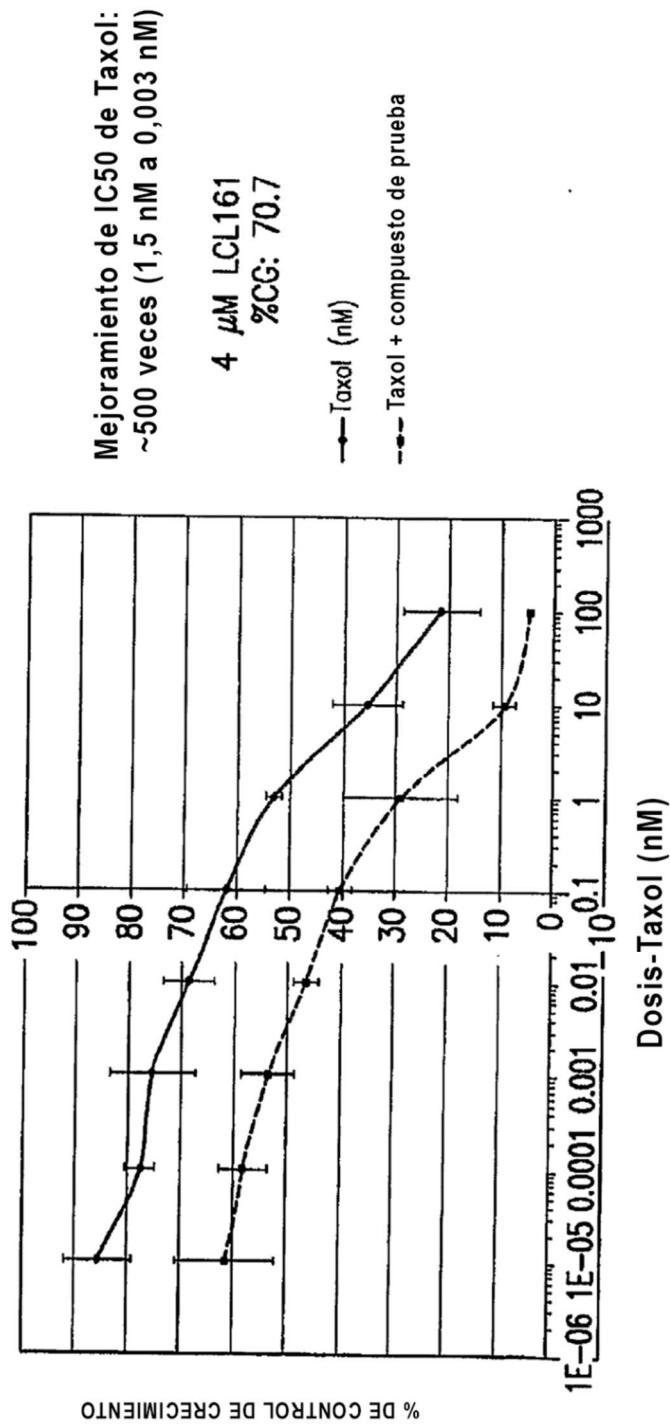


FIG.26

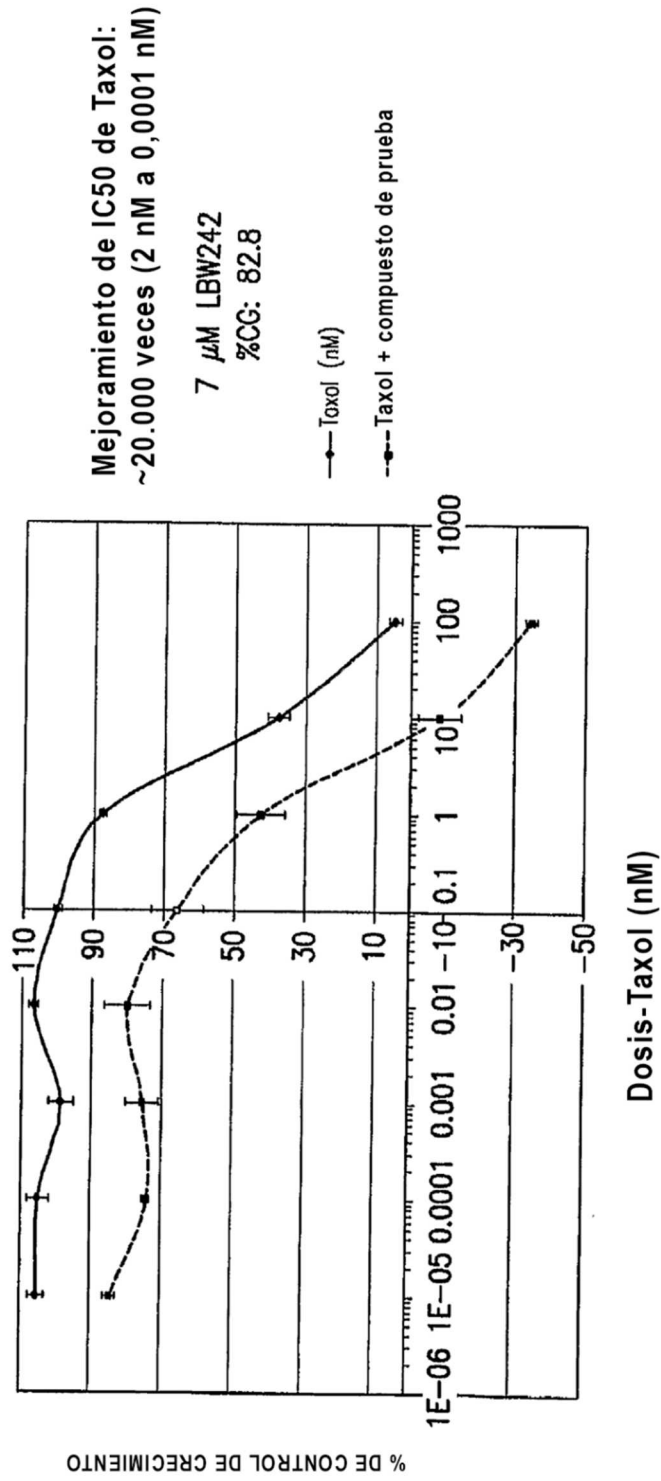


FIG.27