

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 946**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2013 PCT/US2013/032962**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13142491**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2013 E 13714455 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2827855**

54 Título: **Combinación de alisertib y paclitaxel para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

20.03.2012 US 201261613258 P

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

09.03.2020

73 Titular/es:

**MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139 , US**

72 Inventor/es:

**CHAKRAVARTY, ARIJIT;
ECSEDY, JEFFREY, A.;
KLEINFELD, ROBERT, W.;
LE, KHA, N.;
SHYU, WEN, CHYI y
VENKATAKRISHNAN, KARTHIK**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 746 946 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 alisertib y paclitaxel para el tratamiento de cáncer

5 Campo

La presente invención se refiere a una combinación para el tratamiento de cáncer de pulmón. En particular, la invención proporciona un inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso en combinación con paclitaxel para tratar un cáncer de pulmón en un paciente en necesidad del mismo, en donde el inhibidor de la cinasa Aurora A es ácido 4-
10 {[(9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4d][2]benzazepin-2-il)amino]-2-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes

15 El cáncer es la segunda causa más común de muerte en Estados Unidos y representa una de cada ocho muertes en todo el mundo. Durante 2010, la Sociedad Americana contra el Cáncer estimó que se diagnosticarían aproximadamente 1.529.560 nuevos casos de cáncer solo en Estados Unidos, y una estimación de 569.490 estadounidenses morirían de cáncer. En 2008, se diagnosticaron una estimación de 12,4 millones de nuevos casos de cáncer, y 7,6 millones personas murieron de cáncer en todo el mundo. Aunque los avances médicos han
20 mejorado las tasas de supervivencia del cáncer, sigue existiendo una necesidad continua de tratamientos nuevos y más eficaces.

El cáncer se caracteriza por una reproducción celular incontrolada. Se han investigado agentes antimitóticos y agentes antimicrotubulares como dianas para la terapia del cáncer debido a que de su importante función en el ciclo
25 de división celular. El ciclo de división celular, que regula la transición desde la quiescencia hasta la proliferación celular, comprende cuatro fases: G1, fase S (síntesis de ADN), G2 y fase M (mitosis). Las células que no se dividen descansan en la fase quiescente, G0. La inhibición de la maquinaria mitótica da como resultado una matriz diversa de resultados, principalmente que conducen a muerte o detención celular.

30 Como el efecto de los agentes antimitóticos no se limita solo a las células cancerosas, las toxicidades limitantes de la dosis de estos fármacos en un ámbito clínico se manifiestan frecuentemente en tejido rápidamente en división y en el caso de agentes antimicrotubulares van frecuentemente acompañadas de neuropatía periférica grave en el caso de agentes antimicrotubulares. Por tanto, el estrecho índice terapéutico de agentes antimitóticos necesita un entendimiento del mecanismo de acción de estos fármacos para maximizar las posibilidades de desarrollo racional
35 de estas terapias.

Los agentes antimitóticos tradicionales incluyen aquellos que interfieren directamente con dinámicas microtubulares, esenciales para el ensamblaje del huso mitótico y el posterior alineamiento y segregación de ADN a las células hijas. Los agentes antimicrotubulares, tales como los taxanos, se están usando actualmente en el ámbito clínico. Por
40 ejemplo, el paclitaxel y el docetaxel tienen un espectro similar de actividad clínica, que incluye cánceres de ovario, pulmón, mama, vejiga y próstata.

Los taxanos estabilizan los microtúbulos alterando la cinética de la despolimerización microtubular. En células de mamífero cultivadas en cultivo, altas concentraciones de paclitaxel provocan la estabilización de microtúbulos
45 agregados (Schiff y Horwitz (1980) Proc Natl Acad Sci USA 77:1561-1565). A concentraciones más bajas que se parecen a exposiciones logradas en la práctica clínica, el efecto primario del paclitaxel es estabilizar los microtúbulos, y así disminuir la inestabilidad dinámica de los microtúbulos que es un requisito para un ensamblaje eficiente del huso. Como resultado de esta disminución, los microtúbulos son incapaces de crecer y se encogen rápidamente, y se ve comprometida su capacidad para unirse a cromosomas condensados durante la mitosis. Así se
50 afecta el eficiente alineamiento de los cromosomas, y este fallo del alineamiento de los cromosomas conduce a retrasos mitóticos mediados por el punto de control del ensamblaje del huso.

El punto de control de ensamblaje del huso garantiza que los cromosomas se alineen apropiadamente con la placa metafásica antes del inicio de la anafase donde las cromátidas hermanas se segregan hacia polos opuestos. De
55 forma interesante, a bajas concentraciones de paclitaxel, se ha mostrado que el ineficiente alineamiento de cromosomas ocurre sin detención mitótica prolongada, y así el efecto del paclitaxel no es dependiente de su capacidad para inducir la detención mitótica o retrasos (Chen y Horwitz (2002) Cancer Res 62:1935-1938); Kelling et al. (2003) Cancer Res 63:2794-2801).

60 Para el paclitaxel, así como su análogo el docetaxel, estudios *in vitro* han demostrado la presencia de contenidos anormales de ADN y muerte celular incluso a concentraciones donde no ocurre detención mitótica prolongada (Chen y Horwitz (2002) Cancer Res 62:1935-1938; Hernandez-Vargas et al. (2007) Cell Cycle 6:780-783; Hernandez-Vargas et al. (2007) Cell Cycle 6:2662-2668. De acuerdo con este hallazgo, estudios preclínicos en modelos de xenoinjerto no han podido demostrar una clara relación entre el grado de detención mitótica y la inhibición del
65 crecimiento tumoral (Gan et al. (1998) Cancer Chemother Pharmacol 42:177-182; Milross et al. (1996) J Natl Cancer Inst 88:1308-1314; Schimming et al. (1999) Cancer Chemother Pharmacol 43:165-172), y se ha informado de

hallazgos similares en un ámbito clínico (Symmans et al. (2000) Clin Cancer Res 6:4610-4617).

Se ha establecido bien que los compuestos antimetabólicos comprometen la capacidad de las células para realizar una división satisfactoria. Las células o no podrán dividirse con una detención mitótica prolongada que conduce directamente a la muerte celular, o se dividirán de forma anómala, con una distribución desigual de ADN (Gascoigne y Taylor (2008) Cancer Cell 14:111-122; Rieder y Maiato (2004) Dev Cell 7:637-651; Weaver y Cleveland (2005) Cancer Cell 8:7-12). Tras dicha división fallida, las células pueden continuar con el ciclo o sufrir una detención en el ciclo celular o muerte. Se ha mostrado que esta diversidad de resultados tras el tratamiento con agentes antimetabólicos es dependiente del tipo de célula, así como de la concentración del agente antimetabólico usada (Gascoigne y Taylor (2008) Cancer Cell 14:111-122; Orth et al. (2008) Mol Cancer Ther 7:3480-3489; Shi et al. (2008) Cancer Res 68:3269-3276).

El modelo de detención mitótica prolongada sugiere que se requieren concentraciones altas sostenidas de fármaco para el efecto antitumoral. Los hallazgos con terapias de taxano semanales, que tienen eficacia equivalente al programa de terapia de taxanos de una vez cada tres semanas, sugieren que se puede obtener el mismo efecto mediante la división de la dosis total de fármaco administrado.

Las toxicidades asociadas a paclitaxel y docetaxel son similares, e incluyen neutropenia como la principal toxicidad limitante de la dosis, junto con una neuropatía periférica significativa. En realidad, las reducciones de dosis son frecuentes en pacientes intensamente pretratados para mitigar la gravedad de estas toxicidades. En estudios clínicos, las reducciones de dosis no redujeron la respuesta clínica de los agentes, sugiriendo que la dosis biológica óptima puede ser más baja que la máxima dosis tolerada (Salminen et al., (1999) J Clin Oncol 17:1127). Se ha usado más frecuentemente la administración semanal de taxanos ya que los datos clínicos demostraron menos mielosupresión sin disminución en la respuesta clínica (Gonzalez-Angulo et al., (2008) J Clin Oncol 26:1585). En estudios de cáncer de mama, el paclitaxel semanal mostró mejores tasas de respuesta que la dosis de una vez cada tres semanas (Seidman et al., J Clin Oncol 26:1642 (2008)). Sin embargo, el paclitaxel semanal ha demostrado mayor neuropatía que el programa de una vez cada tres semanas.

El ciclo de división celular también implica diversas proteínas cinasas que son frecuentemente expresadas en exceso en células cancerosas. La cinasa Aurora A, por ejemplo, es un regulador mitótico clave que participa en la patogénesis de varios tipos de tumor. Las cinasas Aurora, las primeras identificadas en levadura (*Ipl1*), *Xenopus* (*Eg2*) y *Drosophila* (*Aurora*), son reguladores críticos de la mitosis (Embo J (1998) 17, 5627-5637; Genetics (1993) 135, 677-691; Cell (1995) 81, 95-105; J Cell Sci (1998) 111(Pt 5), 557-572). En seres humanos, existen tres isoformas de cinasa Aurora, que incluyen Aurora A, Aurora B y Aurora C. Aurora A y Aurora B desempeñan funciones críticas en la progresión normal de células a través de la mitosis, mientras que la actividad de Aurora C está en gran medida restringida a las células meióticas. Aurora A y Aurora B están estructuralmente estrechamente relacionadas. Sus dominios catalíticos se encuentran en el extremo C, donde se diferencian en solo algunos aminoácidos. La mayor diversidad existe en sus dominios del extremo N no catalíticos. Es la diversidad de secuencias en esta región de Aurora A y Aurora B la que dicta sus interacciones con distintos componentes de proteína, permitiendo que estas cinasas tengan localizaciones y funciones subcelulares únicas dentro de las células mitóticas.

Aunque la cinasa Aurora B y la cinasa Aurora A son ambos miembros de la familia de cinasas Aurora, tienen funciones distintas durante el proceso de división mitótica. En el transcurso de la división celular mitótica normal, las células organizan husos bipolares, con dos matrices radiales de microtúbulos, cada una enfocada en un polo del huso en un extremo, y conectada a cromosomas en el otro extremo. En el instante antes de que las cromátidas hermanas se segreguen en células hijas, los cromosomas se disponen en una línea recta (la 'placa metafásica'). Este proceso de organizar husos mitóticos bipolares con cromosomas completamente alineados sirve para garantizar la integridad del complemento cromosómico de una célula durante la mitosis.

El gen Aurora A (*AURKA*) localiza al cromosoma 20q13.2, que es comúnmente amplificado o expresados en exceso con una alta incidencia en una matriz diversa de tipos de tumor (Embo J (1998) 17, 3052-3065; Int J Cancer (2006) 118, 357-363; J Cell Biol (2003) 161, 267-280; Mol Cancer Ther (2007) 6, 1851-1857; J Natl Cancer Inst (2002) 94, 1320-1329). Se ha correlacionado la incrementada expresión del gen Aurora A con la etiología de cáncer y con un peor pronóstico (Int J Oncol (2004) 25, 1631-1639; Cancer Res (2007) 67, 10436-10444; Clin Cancer Res (2004) 10, 2065-2071; Clin Cancer Res (2007) 13, 4098-4104; Int J Cancer (2001) 92, 370-373; Br J Cancer (2001) 84, 824-831; J Natl Cancer Inst (2002) 94, 1320-1329). Este concepto ha sido respaldado en modelos experimentales, que demuestran que la expresión en exceso de Aurora A conduce a transformación oncogénica (Cancer Res (2002) 62, 4115-4122; Mol Cancer Res (2009) 7, 678-688; Oncogene (2006) 25, 7148-7158; Cell Res (2006) 16, 356-366; Oncogene (2008) 27, 4305-4314; Nat Genet (1998) 20, 189-193). Se sospecha que la expresión en exceso de la cinasa Aurora A da como resultado un desequilibrio estequiométrico entre Aurora A y sus componentes reguladores, que conduce a inestabilidad cromosómica y acontecimientos de transformación posteriores. La posible función oncogénica de Aurora A ha conducido a un interés considerable en la elección de cinasa para el tratamiento de cáncer.

Como regulador clave de la mitosis, Aurora A desempeña una función esencial en la entrada mitótica y la progresión

normal de células a través de la mitosis (Nat Rev Mol Cell Biol (2003) 4, 842-854; Curr Top Dev Biol (2000) 49, 331-42; Nat Rev Mol Cell Biol (2001) 2(1), 21-32). Durante un ciclo celular normal, la cinasa Aurora A se expresa primero en la etapa G2 donde localiza los centrosomas y funciones en la maduración y separación de centrosomas, así como en la entrada de células en mitosis. En las células mitóticas, la cinasa Aurora A localiza predominantemente a centrosomas y la porción proximal de husos mitóticos incipientes. Interacciona con y fosforila un conjunto variado de proteínas que funcionan conjuntamente en la formación de polos de husos mitóticos y husos, la unión de husos a cromátidas hermanas en los cinetocoros, el posterior alineamiento y separación de cromosoma, punto de control del ensamblaje del huso y citocinesis (J Cell Sci (2007) 120, 2987-2996; Trends Cell Biol (1999) 9, 454-459; Nat Rev Mol Cell Biol (2003) 4, 842-854; Trends Cell Biol (2005) 15, 241-250).

Aunque la inhibición selectiva de la cinasa Aurora A da como resultado una entrada mitótica retardada (The Journal of Biological Chemistry (2003) 278, 51786-51795), las células entran comúnmente en mitosis a pesar de tener inactiva la cinasa Aurora A. Las células en las que la cinasa Aurora A se ha inhibido selectivamente demuestran una variedad de defectos mitóticos que incluyen husos mitóticos anormales (husos monopolares o multipolares) y defectos en el proceso de alineamiento de cromosomas. Con el tiempo, se pueden resolver husos monopolares y multipolares para formar dos polos de huso opuestos, aunque algunos de estos defectos pueden conducir inmediatamente a muerte celular mediante mitosis defectuosas. Mientras que los defectos del huso resultantes de la inhibición de la cinasa Aurora A inducen retardos mitóticos, supuestamente mediante la activación del punto de control del ensamblaje del huso, las células se dividen por último lugar a frecuencia cercana a la de las células sin tratar (Mol Cell Biol (2007) 27(12), 4513-25; Cell Cycle (2008) 7(17), 2691-704.; Mol Cancer Ther (2009) 8(7), 2046-56). Esta división celular inapropiada ocurre tras una supresión de acción lenta del punto de control del ensamblaje del huso debido a pérdida de la función de la cinasa Aurora A (Cell Cycle (2009) 8(6), 876-88). Los husos bipolares que se forman en ausencia de la función de la cinasa Aurora A muestran frecuentemente defectos del alineamiento y la segregación de cromosomas, que incluye defectos de congregación de cromosomas en la metafase, cromosomas retrasados en la anafase y puentes de la telofase.

De acuerdo con los defectos de segregación de cromosomas, las células tratadas con MLN8054, un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A, desarrollan aneuploidía que aumenta con el tiempo. Después de pases repetidos a través de divisiones mitóticas defectuosas, las células tratadas con MLN8054 experimentarán frecuentemente senescencia, una detención irreversible del crecimiento con características morfológicas distintivas (Mol Cancer Res (2010) 8(3), 373-84). En algunas líneas celulares, las células tratadas con MLN8054 sales de la mitosis y activan un punto de control G1 posmitótico dependiente de p53, que posteriormente induce p21 y Bax, que conducen a la detención de G1, seguido por inducción de la apoptosis (Mol. Cancer Ther (2009) 8(7), 2046-56). Algunas células también pueden salir de la mitosis sin citocinesis. Estas células entran en la fase G1 del ciclo celular con el doble de contenido normal de ADN y, por tanto, se denominan células tetraploides G1. Finalmente, se pueden dividir algunas células, aunque con graves defectos de segregación de cromosomas (Mol Cell Biol (2007) 27(12), 4513-25). En los dos últimos resultados, las divisiones mitóticas anormales dan como resultado aneuploidía perjudicial que conduce a muerte o detención celular. Alternativamente, es posible que una porción de estas células pueda ser resistente a estos resultados terminales y pueda volver a entrar en el ciclo celular, ya que se ha demostrado que la aneuploidía es tanto un supresor como un promotor del crecimiento de células tumorales.

Dada la importancia de las proteínas cinasas implicadas en conducir el ciclo celular, sería beneficioso si se pudieran desarrollar pautas de tratamiento más eficaces, que eligieran estas cinasas. En particular, podrían ser útiles pautas de tratamiento combinadas con antimitóticos para pacientes que padecen trastornos proliferativos de células, y podrían posiblemente incluso disminuir la tasa de recaída o vencer la resistencia a un agente antineoplásico particular algunas veces observada en estos pacientes.

La tolerancia a los fármacos y la prevalencia de efectos secundarios son consideraciones importantes en la estructuración de la selección de la dosis y el programa para el tratamiento de trastornos proliferativos de células. Por ejemplo, los tratamientos que requieren el uso de agentes terapéuticos, por ejemplo, taxanos, que dan como resultado graves acontecimientos adversos, tales como neutropenia, pueden llegar a ser ineficaces debido al cumplimiento insuficiente del paciente o debido a que no se puede administrar una dosis terapéutica eficaz al paciente. Similarmente, los tratamientos que dan como resultado una mayor concentración eficaz del principio activo durante un periodo de tiempo más largo pueden proporcionar eficacia terapéutica incrementada. Así, existe una necesidad de nuevas pautas de tratamiento para el cáncer, que incluyan terapias de combinación, que eviten o mejoren los agresivos efectos secundarios resultantes de la toxicidad, mientras que proporcionen eficacia terapéutica incrementada logrando la eficacia de exposición mejorada. https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01091428/2011_12_06 informa de un estudio clínico planificado titulado "Randomized Phase 2 Study of MLN8237, an Aurora A Kinase Inhibitor, Plus Weekly Paclitaxel or Weekly Paclitaxel Alone in Patients With Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer, Preceded by a Phase 1 Portion in Patients With Ovarian or Breast Cancer" e indica que el estudio es para evaluar MLN8237 (alisertib) en combinación con paclitaxel semanal en pacientes femeninas adultas con cáncer de mama avanzado y cáncer de ovario recidivante.

YAMAMOTO NOBUYUKI ET AL: "Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer" desvela que el paclitaxel, administrado como una infusión semanal a una dosis de 80 mg/m² fue eficaz en el

tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas recidivante y resistente al tratamiento.

NCT01045421/2012_01_03A informa de un estudio clínico planificado titulado "Phase 1 Dose Escalation Study of MLN8237, an Aurora A Kinase Inhibitor, in Adult Patients With Nonhematological Malignancies, Followed by a Phase 2 of MLN8237 in Lung, Breast, Head and Neck, or Gastroesophageal Malignancies" e indica el estudio para evaluar la actividad antitumoral de alisertib (MLN8237), en donde MLN8237 se administra a la máxima dosis tolerada durante 7 días, seguido por un periodo de descanso mínimo de 14 días.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra la actividad antitumoral (volumen tumoral promedio en función de tiempo) de alisertib combinado con paclitaxel en el modelo de tumor de cáncer de pulmón de células pequeñas NCI-H69.

La FIG. 2 muestra la actividad antitumoral (volumen tumoral promedio en función de tiempo) de alisertib combinado con paclitaxel en el modelo de tumor de cáncer de pulmón de células pequeñas NCI-H82.

La FIG. 3 muestra la actividad antitumoral (volumen tumoral promedio en función de tiempo) de alisertib combinado con paclitaxel en el modelo de tumor de cáncer de pulmón de células pequeñas primarias CTG-0166.

Descripción detallada

1. Descripción general

Como se trata anteriormente, sigue existiendo una necesidad de proporcionar terapias alternativas para el tratamiento del cáncer, particularmente aquellas que evitan o mejoran los efectos secundarios agresivos de las terapias actualmente existentes. Aunque se ha demostrado que la actividad antitumoral aditiva y sinérgica para la combinación de inhibidores selectivos de la cinasa Aurora A con taxanos, la neutropenia es una toxicidad común limitante de la dosis.

Los presentes inventores han descubierto que disminuir la dosis estándar semanal de paclitaxel desde aproximadamente 80 mg/m² hasta aproximadamente 60 mg/m² permite el logro de dosis de alisertib (MLN8237) sorprendentemente mayores con un perfil de tolerabilidad aceptable sin perder la eficacia. Una dosis de alisertib de aproximadamente 10 mg BID (dos veces al día) fue la máxima dosis tolerada que se podría lograr en combinación con la dosis semanal estándar de aproximadamente 80 mg/m² de paclitaxel. Inesperadamente, dosis mucho mayores de hasta aproximadamente 40 mg BID de alisertib fueron toleradas en combinación con paclitaxel cuando la dosis de paclitaxel semanal se redujo hasta aproximadamente 60 mg/m².

Por consiguiente, la presente invención proporciona un inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso en combinación con paclitaxel para tratar un cáncer de pulmón en un paciente en necesidad del mismo, en donde el inhibidor de la cinasa Aurora A es ácido 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4d][2]benzazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoico (alisertib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde se administra al paciente una dosis dos veces al día del inhibidor de la cinasa Aurora A en un programa de dosis de 28 días en combinación con una dosis de una vez a la semana de paclitaxel, en donde la dosis de dos veces al día administrada del inhibidor de la cinasa Aurora A es desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 45 mg, y se administra en los días 1-3, 8-10 y 15-17 del programa de 28 días; y la dosis de una vez a la semana administrada de paclitaxel es desde aproximadamente 50 mg/m² hasta aproximadamente 70 mg/m², y se administra en los días 1, 8 y 15 del programa de 28 días.

2. Definiciones

Como se usa en el presente documento, los términos "trastorno proliferativo de células" y "cáncer" se refieren a un trastorno celular caracterizado por proliferación celular no controlada o desregulada, disminución de la diferenciación celular, capacidad inapropiada para invadir tejido circundante, y/o capacidad para establecer un nuevo crecimiento en sitios ectópicos. Los términos "trastorno proliferativo de células" y "cáncer" incluyen tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre. Los términos "trastorno proliferativo de células" y "cáncer" engloban enfermedades de la piel, tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre y vasos. Los términos "trastorno proliferativo de células" y "cáncer" engloban además cánceres primarios y metastásicos. Como se usa en el presente documento, el término "trastornos proliferativos de células" incluye trastornos hiperproliferativos cancerosos (por ejemplo, cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, hígado, riñón, ovario, próstata, colorrectal, colon, epidermoide, esófago, testicular, ginecológico o de tiroides, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, mesotelioma, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), neuroblastoma y leucemia linfoblástica aguda (LLA)); trastornos hiperproliferativos no cancerosos (por ejemplo, hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis e hipertrofia prostática benigna (HPB)); y enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis tumoral, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide).

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" significa un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano. En algunas realizaciones, el paciente se ha tratado con un agente, por

ejemplo, un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A o un taxano, antes del inicio del tratamiento según la invención. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente en riesgo de desarrollar o experimentar una reaparición de un trastorno proliferativo.

5 Las expresiones "terapéuticamente eficaz" y "efecto terapéutico" se refieren a un beneficio que incluye el tratamiento o la mejora de los síntomas de un trastorno proliferativo tratado en el presente documento. Se apreciará que la cantidad terapéuticamente eficaz o la cantidad de agente requerida para proporcionar un efecto terapéutico variará dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto y la patología que se trata (por ejemplo, naturaleza de la gravedad de la afección a tratar, el inhibidor particular, la vía de administración y la edad, peso, salud general y respuesta del paciente individual), que se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, una cantidad de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A en combinación con una cantidad de un taxano es terapéuticamente eficaz si es suficiente para efectuar el tratamiento o mejora de los síntomas de un trastorno proliferativo tratado en el presente documento.

15 Las expresiones "profilácticamente eficaz" y "efecto profiláctico" se refieren a un beneficio que incluye la profilaxis de los síntomas de un trastorno proliferativo tratado en el presente documento. Se apreciará que la cantidad profilácticamente eficaz o la cantidad de agente requerida para proporcionar un efecto profiláctico variará dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto y patología que se previene (por ejemplo, naturaleza de la gravedad de la afección a prevenir, el inhibidor particular, la vía de administración y la edad, peso, salud general y respuesta del paciente individual), que se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, una cantidad de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A en combinación con una cantidad de un taxano es profilácticamente eficaz si es suficiente para efectuar la profilaxis de síntomas de un trastorno proliferativo tratado en el presente documento.

25 Como se usa en el presente documento, el término "cinasa Aurora A" se refiere a las serina/treonina cinasas implicadas en la progresión mitótica. La cinasa Aurora A también se conoce como AIK, ARK1, AURA, BTAk, STK6, STK7, STK15, AURORA2, MGC34538 y AURKA. Una variedad de proteínas celulares que desempeñan una función en la división celular son sustratos para la fosforilación por la enzima cinasa Aurora A, que incluyen p53, TPX-2, XI^{Eg5} (en *Xenopus*) y D-TACC (en *Drosophila*). La enzima cinasa Aurora A también es en sí un sustrato para la autofosforilación, por ejemplo, en Thr288. Preferentemente, la cinasa Aurora A es una cinasa Aurora A humana.

El término "inhibidor de la cinasa Aurora A" o "inhibidor de la cinasa Aurora A" se usa para significar un compuesto que es capaz de interactuar con la cinasa Aurora A e inhibir su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática de la cinasa Aurora A significa reducir la capacidad de la cinasa Aurora A para fosforilar un péptido o proteína del sustrato. Dicha reducción de la actividad de la cinasa Aurora A puede ser al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 99 %. La concentración de inhibidor de la cinasa Aurora A según se requiera para reducir una actividad enzimática de la cinasa Aurora A puede ser inferior a aproximadamente 1 μ M, inferior a aproximadamente 500 nM, inferior a aproximadamente 100 nM, o inferior a aproximadamente 50 nM. Preferentemente, la concentración que se requiere para inhibir la actividad enzimática de la cinasa Aurora A es inferior a la concentración del inhibidor que se requiere para inhibir la actividad enzimática de la cinasa Aurora B. La concentración de un inhibidor de la cinasa Aurora A que se requiere para reducir la actividad enzimática de la cinasa Aurora A puede ser al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 500 veces, o al menos aproximadamente 1000 veces inferior a la concentración del inhibidor que se requiere para reducir la actividad enzimática de la cinasa Aurora B.

La inhibición de Aurora A y la inhibición de Aurora B dan como resultado fenotipos celulares notablemente diferentes (Proc. Natl. Acad. Sci. (2007) 104: 4106; Mol Cancer Ther (2009) 8(7), 2046-56; Chem Biol. (2008) 15(6) 552-62). Por ejemplo, la inhibición de Aurora A en ausencia de inhibición de Aurora B da como resultado el incremento del índice mitótico como se mide cuantificando la histona H3 fosforilada en serina 10 (pHisH3). pHisH3 es un sustrato único de Aurora B en sistemas fisiológicos (por ejemplo, células intactas). Por el contrario, la inhibición de Aurora B o la inhibición doble de Aurora A y Aurora B da como resultado una disminución en pHisH3. Por consiguiente, como se usa en el presente documento, el término "inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A" se refiere a un inhibidor que presenta un fenotipo de inhibidor de la cinasa Aurora A a concentraciones antitumorales eficaces. El inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A puede provocar un retraso mitótico transitorio, como se mide por la cuantificación de pHisH3, cuando se administra a ratones a una dosis donde la concentración ajustada de fracción libre (C_{prom}) en plasma es equivalente a la concentración ajustada de fracción libre lograda en plasma en seres humanos a la máxima dosis tolerada (MTD). Como se usa en el presente documento, "concentración ajustada de fracción libre" se refiere a la concentración plasmática de fármaco libre (no unido a proteína).

Como se usa en el presente documento, el término "taxano" se refiere a una clase de diterpenos producidos por las plantas del género *Taxus* (tejos). Los ejemplos de taxanos incluyen paclitaxel (TAXOL®), docetaxel (TAXOTERE®) y ABRAXANE® (inyección de paclitaxel).

Como se usa en el presente documento, el término "en combinación" se refiere al uso de tanto un inhibidor selectivo

de la cinasa Aurora A como a un taxano en el tratamiento de la misma enfermedad o afección en el mismo paciente. Como se describe adicionalmente más adelante, a menos que se especifique explícitamente, el término "en combinación" no restringe el momento preciso de la administración del inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A o el taxano.

5 El término "aproximadamente" se usa en el presente documento para significar aproximadamente, en la región de, en torno a, o alrededor. Cuando el término "aproximadamente" se usa conjuntamente con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido por una varianza de 10 %.

Como se usa en el presente documento, el término "comprende" significa "incluye, pero no se limita a".

15 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo C₁₋₁₂ de cadena lineal, ramificado o cíclico, sustituido o sin sustituir, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo sustituidos o sin sustituir, lineales, ramificados o cíclicos, e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

20 El término "cicloalifático", usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un sistema de anillos alifático, cíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene desde 3 hasta aproximadamente 14 miembros, en donde el sistema de anillos alifático está opcionalmente sustituido. El cicloalifático puede ser un hidrocarburo monocíclico que tiene 3-8 o 3-6 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. El cicloalifático puede ser un hidrocarburo bicíclico unido o condensado que tiene 6-12, 6-10 o 6-8 átomos de carbono de anillo, en donde cualquier anillo individual en el sistema de anillos bicíclico tiene 3-8 miembros.

30 Dos sustituyentes adyacentes en el anillo cicloalifático, tomados conjuntamente con los átomos de anillo intermedios, pueden formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros condensado o no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Así, el término "cicloalifático" incluye anillos alifáticos que están condensados con uno o más anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático. El término "cicloalifático" se puede usar indistintamente con los términos "carbociclo", "carbociclilo" o "carbocíclico".

40 Los términos "arilo" y "ar-", usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refieren a un hidrocarburo aromático C₆ a C₁₄, que comprende uno a tres anillos, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo arilo C₆₋₁₀. Los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y antracenilo. Dos sustituyentes adyacentes en el anillo de arilo, tomados conjuntamente con los átomos de anillo intermedios, pueden formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros condensado o no aromático de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Así, el término "arilo", como se usa en el presente documento, incluye grupos en los que un anillo aromático está condensado a uno o más anillos heteroarilo, cicloalifáticos o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de dichos sistemas de anillos condensados incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, fluorenilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxanilo y benzodioxolilo. Un grupo arilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferentemente mono-, bi- o tricíclico, más preferentemente mono- o bicíclico. El término "arilo" se puede usar indistintamente con los términos "grupo arilo", "resto arilo" y "anillo de arilo".

55 Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo covalentemente unido a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente. Preferentemente, el grupo aralquilo es aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₆), aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄), o aril C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₃), que incluyen bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

60 Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, heteroaralquilo, o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen 5 a 14 átomos de anillo, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cuatro heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Dos sustituyentes adyacentes en el heteroarilo, tomados conjuntamente con los átomos de anillo intermedios, pueden formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros condensado o no aromático de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 anillo heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N

y S. Así, los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizino, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferentemente mono-, bi- o tricíclico, más preferentemente mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo", o "heteroaromático", cualquiera de los términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las porciones de alquilo y heteroarilo están sustituidas independientemente opcionalmente.

Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros estable, o a uno bicíclico de 7 a 10 miembros condensado o de 6 a 10 miembros unido que está o bien saturado o bien parcialmente insaturado, y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos, como se han definido anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo heterociclilo que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o *NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido). Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable, y cualquiera de los átomos de anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo.

Dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, tomados conjuntamente con los átomos de anillo intermedios, pueden formar un anillo aromático de 5 a 6 miembros condensado o no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Así, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en el presente documento, e incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo está condensado con uno o más anillos arilo, heteroarilo, o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferentemente mono-, bi- o tricíclico, más preferentemente mono- o bicíclico. El término "heterocicliialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en donde las porciones de alquilo y heterociclilo están sustituidas independientemente opcionalmente.

Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace entre átomos de anillo. El término "parcialmente insaturado" pretende englobar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se definen en el presente documento.

Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquenil o alcoxi, según lo requiera el caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br, o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático en donde el halógeno es flúor.

El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo de polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde *n* es un número entero positivo, preferentemente desde 1 hasta 6, desde 1 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 1 hasta 2, o desde 2 hasta 3. Una cadena de alquileo sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno se sustituyen por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido. Una cadena de alquileo también se puede sustituir en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que un radical de hidrógeno del resto diseñado se sustituye por el radical de un sustituyente especificado, a condición de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente factible. La expresión "uno o más sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a varios sustituyentes que es igual desde uno hasta el máximo número de sustituyentes posibles basándose en el número de sitios de unión disponibles, a condición de que se cumplan las condiciones anteriores de estabilidad y factibilidad química. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y los sustituyentes pueden ser o bien iguales o diferentes.

Un grupo arilo (incluyendo el resto arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo) o heteroarilo (incluyendo el resto heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halógeno, -

NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C=C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₃R°, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(O)N(R*)C(=NR⁺)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR⁺)-N(R*)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R*)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR⁺)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR⁺)-N(R*)₂; o dos sustituyentes adyacentes, tomados conjuntamente con sus átomos intermedios, forman un anillo de 5-6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 átomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.

Un grupo arilo (incluyendo el resto arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo) o heteroarilo (incluyendo el resto heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halógeno, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C=C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₃R°, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(O)N(R*)C(=NR⁺)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR⁺)-N(R*)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R*)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR⁺)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR⁺)-N(R*)₂; o dos sustituyentes adyacentes, tomados conjuntamente con sus átomos intermedios, forman un anillo de 5-6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 átomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.

Cada R⁺, independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido, o dos R⁺ en el mismo átomo de nitrógeno, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo de 5-8 miembros aromático o no aromático que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S. Cada R* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido. Cada R° es un grupo alifático o arilo opcionalmente sustituido.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático se puede sustituir con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen los enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R°, =N-NHSO₂R°, o =N-R*, donde cada R* y R° es como se ha definido anteriormente.

Los sustituyentes adecuados en el átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂, y -NR⁺SO₂R*; en donde cada R* es como se ha definido anteriormente.

A menos que se establezca de otro modo, se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del alcance de la invención los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por la sustitución de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un átomo de carbono por un carbón enriquecido en ¹³C o ¹⁴C.

Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas tautómeras, estando todas dichas formas tautómeras de los compuestos dentro del alcance de la invención. A menos que se establezca de otro modo, también se indica que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, están dentro del alcance de la invención los isómeros estereoquímicos individuales, así como los enantioméricos y mezclas diaestereoméricas de los presentes compuestos.

3. Descripción detallada

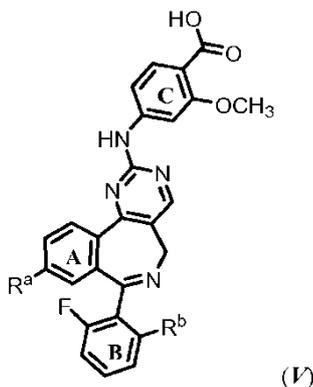
Inhibidores selectivos de la cinasa Aurora A

Cualquier molécula capaz de inhibir selectivamente la actividad enzimática de la cinasa Aurora A se puede usar en los métodos, composiciones farmacéuticas y kits desvelados en el presente documento. El inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A puede ser un compuesto de peso molecular pequeño. En particular, los inhibidores selectivos de la cinasa Aurora A pueden incluir los compuestos descritos en el presente documento, así como los compuestos desvelados en, por ejemplo, la publicación de EE.UU. N° 2008/0045501, la patente de EE.UU. N° 7.572.784, documentos de patente WO 05/111039, WO 08/021038, la patente de EE.UU. N° 7.718.648, documento de patente WO 08/063525, la publicación de EE.UU. N° 2008/0167292, la patente de EE.UU. N° 8.026.246, documento de patente WO 10/134965, la publicación de EE.UU. N° 2010/0310651, documento de patente WO 11/014248, la publicación de EE.UU. N° 2011/0039826 y la publicación de EE.UU. N° 2011/0245234, 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoato de sodio, KW-2449 (Kyowa), ENMD-2076 (EntreMed) y MK-5108 (Vertex/Merck). También son adecuados para su uso en los métodos, composiciones farmacéuticas y kits en el presente documento las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos, y las formas

solvatadas e hidratadas de dichas sales. Estos inhibidores selectivos de la cinasa Aurora A se pueden preparar de varias formas bien conocidos para un experto en la técnica de síntesis orgánica, que incluyen los métodos de síntesis descritos con detalle en las referencias referidas en el presente documento.

- 5 Los inhibidores de la cinasa Aurora A se pueden ensayar *in vitro* o *in vivo* para su capacidad para unirse y/o inhibir selectivamente una cinasa Aurora A. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos para determinar la inhibición selectiva de la capacidad de una cinasa Aurora A para fosforilar una proteína o péptido del sustrato. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del compuesto para unirse selectivamente a una cinasa Aurora A. Se puede medir la unión del inhibidor selectivo por radiomarcado del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo
- 10 inhibidor/cinasa Aurora A y determinación de la cantidad de radiomarca unida. Alternativamente, se puede determinar la unión del inhibidor selectivo realizando un experimento de competición en el que los nuevos inhibidores se incuban con la cinasa Aurora A unida a un radioligando conocido. Los compuestos también se pueden ensayar para su capacidad para afectar las funciones celulares o fisiológicas mediadas por la actividad de la cinasa Aurora A. Para evaluar la selectividad por la cinasa Aurora A con respecto a la cinasa Aurora B, los inhibidores
- 15 también se pueden ensayar *in vitro* e *in vivo* para su capacidad para unirse y/o inhibir selectivamente una cinasa Aurora B, usando ensayos análogos a los descritos anteriormente para la cinasa Aurora A. Los inhibidores se pueden ensayar *in vitro* e *in vivo* para su capacidad para inhibir la cinasa Aurora A en ausencia de inhibición de la cinasa Aurora B, por detección inmunofluorescente de pHisH3 (Proc. Natl. Acad. Sci. (2007) 104, 4106). Se conocen en la técnica los ensayos para cada una de estas actividades.

20 También se desvela en el presente documento un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A representado por la fórmula (V):



- 25 O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

R^a se selecciona del grupo que consiste en alifático C_{1-3} , fluoroalifático C_{1-3} , $-R^1$, $-T-R^1$, $-R^2$ y $-T-R^2$;

- 30 T es una cadena de alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituida con flúor;
 R^1 es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-C\equiv C-R^3$, $-CH=CH-R^3$, $-N(R^4)_2$ y $-OR^5$;
 R^3 es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;
 35 cada R^4 es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillos seleccionados de N, O y S;
 R^5 es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

- 40 R^b se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$ y $-OCH_2CF_3$.

- El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de la invención es ácido 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoico (alisertib (MLN8237)), o una sal farmacéuticamente
- 45 aceptable del mismo. En una realización, la cinasa Aurora A es 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoato de sodio. En otra realización, el inhibidor de la cinasa Aurora A es 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoato de sodio monohidratado. En otra realización, el inhibidor de la cinasa Aurora A es la forma polimorfa 2 de 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoato de sodio, como se describe en la publicación de EE.UU. N° 2008/0167292, la patente de EE.UU. N° 8.026.246 y la publicación de EE.UU. N° 2011/0245234.
- 50

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos

y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o no tóxica sal de un éster de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito inhibitoriamente activo o resto del mismo. Como se usa en el presente documento, el término "metabolito inhibitoriamente activo o resto del mismo" significa que un metabolito o resto del mismo también es un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A.

Si se utiliza una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A en las composiciones farmacéuticas, la sal deriva preferentemente de un ácido o base inorgánico u orgánico. Para revisiones de sales adecuadas, véase, por ejemplo, Berge et al, J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Los ejemplos no limitantes de sales de adición de ácido adecuadas incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benceno sulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Las sales de adición de base adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, tales como dicitclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, *t*-butilamina, etilendiamina, etanolamina y colina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc.

Por tanto, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con dichos agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tal como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Así se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Dosificaciones y administración de los inhibidores selectivos de la cinasa Aurora A en combinación con taxanos

Las cantidades terapéuticamente eficaces o dosificaciones adecuadas del inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A dependen de varios factores, que incluyen la naturaleza de la gravedad de la afección a tratar, el inhibidor particular, la vía de administración y la edad, peso, salud general, y respuesta del paciente individual. En ciertas realizaciones, el nivel adecuado de dosis es el que logra una exposición eficaz como se mide por incremento del índice mitótico de la piel, o reducción del alineamiento de cromosomas y bipolaridad del huso en células mitóticas de tumor, u otras medidas estándar de exposición eficaz en pacientes con cáncer. En ciertas realizaciones, el nivel adecuado de dosis es el que logra una respuesta terapéutica como se mide por regresión tumoral, u otras medidas estándar de progresión de la enfermedad, supervivencia sin progresión o supervivencia global. En otras realizaciones, el nivel adecuado de dosis es el que logra esta respuesta terapéutica y también minimiza cualquier efecto secundario asociado a la administración del agente terapéutico.

Las dosis diarias adecuadas de los inhibidores selectivos de la cinasa Aurora A pueden generalmente variar, en dosis únicas o divididas o múltiples, desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 100 % de la máxima dosis tolerada como agente único. En ciertas realizaciones, las dosis adecuadas son desde aproximadamente 15 % hasta aproximadamente 100 % de la máxima dosis tolerada como agente único. En algunas otras realizaciones, las dosis adecuadas son desde aproximadamente 25 % hasta aproximadamente 90 % de la máxima dosis tolerada como agente único. En algunas otras realizaciones, las dosis adecuadas son desde aproximadamente 30 % hasta aproximadamente 80 % de la máxima dosis tolerada como agente único. En algunas otras realizaciones, las dosis adecuadas son desde aproximadamente 40 % hasta aproximadamente 75 % de la máxima dosis tolerada como agente único. En algunas otras realizaciones, las dosis adecuadas son desde aproximadamente 45 % hasta aproximadamente 60 % de la máxima dosis tolerada como agente único. En otras realizaciones, las dosis adecuadas son aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 100 %, aproximadamente 105 %, o aproximadamente 110 % de la máxima dosis tolerada como agente único.

Las dosis adecuadas de alisertib son desde aproximadamente 30 mg dos veces al día hasta aproximadamente 45 mg dos veces al día. En algunas otras realizaciones, las dosis adecuadas son desde aproximadamente 30 mg dos veces al día hasta aproximadamente 40 mg dos veces al día. En ciertas otras realizaciones, las dosis adecuadas son aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 45 mg dos veces al día.

- Se entenderá que se puede tomar una dosis adecuada de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A en cualquier momento del día o la noche. En algunas realizaciones, se toma una dosis adecuada de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora por la mañana. En algunas otras realizaciones, se toma una dosis adecuada de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A por la tarde. En algunas otras realizaciones, se toma una dosis adecuada de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A tanto por la mañana como por la noche. Se entenderá que una dosis adecuada de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A se puede tomar con o sin alimento. En algunas realizaciones, una dosis adecuada de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A se toma con una comida. En algunas realizaciones, una dosis adecuada de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A se toma mientras se ayuna.
- Las dosis semanales adecuadas de paclitaxel pueden generalmente variar, en dosis únicas o divididas o múltiples, desde aproximadamente 50 mg/m² hasta aproximadamente 70 mg/m² por semana, o desde aproximadamente 60 mg/m² hasta aproximadamente 70 mg/m² por semana. En otras realizaciones, las dosis semanales adecuadas son aproximadamente 50 mg/m², aproximadamente 55 mg/m², aproximadamente 60 mg/m², aproximadamente 65 mg/m², o aproximadamente 70 mg/m².
- Según la invención, la administración es en un programa de dosis de 28 días en el que el inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A se administra dos veces al día en un programa de 3 días seguido por 4 días de descanso, repetido semanalmente durante tres semanas simultáneamente con la primera dosis de paclitaxel una vez a la semana, repetido semanalmente durante 3 semanas (el inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A de dos veces al día se administra en los días 1, 2, 3, 8, 9, 10, 15, 16 y 17; y el paclitaxel semanal se administra en los días 1, 8 y 15 del programa de 28 días). En algunas realizaciones, los programas de dosis para los inhibidores selectivos de la cinasa Aurora A descritos en el presente documento son programas de dosis para administración de alicetab.
- El inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A se puede administrar por cualquier método conocido por un experto en la técnica. Por ejemplo, el inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A se puede administrar en forma de una composición, en una realización una composición farmacéutica del inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A y un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como los descritos en el presente documento. Preferentemente, la composición farmacéutica es adecuada para administración por vía oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido para administración por vía oral, tal como un comprimido de recubrimiento entérico. Dichos comprimidos se describen en la publicación de EE.UU. N° 2010/0310651. En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica líquida para administración por vía oral. Dichas formas farmacéuticas líquidas se describen en la publicación de EE.UU. N° 2011/0039826. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- Se puede administrar el taxano (paclitaxel) por cualquier método conocido por un experto en la técnica. Por ejemplo, el taxano se puede administrar en forma de una composición, en una realización una composición farmacéutica del taxano y un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica líquida, que se puede administrar mediante una vía intravenosa, tal como inyección intravenosa o infusión intravenosa. En una realización, el paclitaxel se administra mediante inyección intravenosa. En otra realización, se administra ABRAXANE® mediante inyección intravenosa. Dichas composiciones farmacéuticas se describen en la patente de EE.UU. N° 6096331 y la patente de EE.UU. N° 6506405.
- El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para referirse a un material que es compatible con un sujeto receptor, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, y es adecuado para administrar un agente activo al sitio diana sin terminar la actividad del agente. La toxicidad o efectos adversos, si los hubiera, asociados al vehículo son preferentemente proporcionales a una relación riesgo/beneficio razonable para el uso previsto del agente activo.
- Los términos "excipiente", "adyuvante" o "vehículo" se usan indistintamente en el presente documento, e incluyen todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, y otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, aptos para la forma farmacéutica particular deseada. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, desvela diversos vehículos usados en la formulación de las composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto en la medida de que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tales como produciendo cualquier efecto biológico no deseable o interaccionando de otro modo en un modo perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de potasio, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato potásico, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, agua sin pirógenos, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, y sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-

polioxipropileno, grasa de la lana, azúcares tales como lactosa, glucosa, sacarosa, almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa, tragacanto en polvo; malta, gelatina, talco, excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio, aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol, ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo, agar, ácido alginico, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcoholes tales como etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico y glicerol, ciclodextrinas, lubricantes tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y vaselina. También pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de desmoldeo, agentes de recubrimiento, edulcorante, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes, según el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden fabricar por métodos bien conocidos en la técnica tales como procesos convencionales de granulación, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización o emulsión, entre otros. Las composiciones se pueden producir en diversas formas, que incluyen gránulos, precipitados, o partículas, polvos, que incluye polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las formulaciones pueden contener opcionalmente disolventes, diluyentes, y otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, modificadores del pH, agentes isotónicos, espesante o agentes emulsionantes, estabilizadores y conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, aptos para la forma farmacéutica particular deseada.

Según una realización preferida, las composiciones de la presente invención se formulan para administración farmacéutica a un mamífero, preferentemente un ser humano. Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, por spray de inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o por un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal, o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intravenosa, o por vía subcutánea. Las formulaciones de la invención se pueden diseñar para ser de acción corta, de liberación rápida, o de acción prolongada. Aún además, los compuestos se pueden administrar en un medio local en vez de sistémico, tal como administración (por ejemplo, por inyección) en un sitio tumoral.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración por vía oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, ciclodextrinas, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable no tóxico por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil suave que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de uso. Se pueden inyectar composiciones formuladas para administración parenteral por inyección en bolo o por introducción controlada, o se pueden administrar por infusión continua.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, se desea frecuentemente ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de liberación prolongada inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación entre el compuesto y el polímero y la

naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del cuerpo.

5 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

10 Las formas farmacéuticas sólidas para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o sustancias de relleno tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento tales como fosfatos o carbonatos.

25 También se puede emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura usando dichos excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el (los) principio(s) activo(s) solo(s), o preferencialmente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se puede emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura usando dichos excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

35 Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes como se observa anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de los comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros adyuvantes de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el (los) principio(s) activo(s) solo(s), o preferencialmente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

50 Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, esprays, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que se pueda requerir. También se contemplan formulación oftálmica, gotas óticas y colirios por estar dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa se puede controlar por o bien proporcionando una membrana de control de la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

60 Las composiciones para su uso de la invención se pueden formular en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiado para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico adjunto dentro del alcance de criterio médico sensato. Una forma farmacéutica unitaria para administración parenteral puede estar en ampollas o en recipientes multi-dosis.

65

También se desvelan en el presente documento kits y otros artículos de fabricación para tratar enfermedades proliferativas. Se puede proporcionar un kit que comprende un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento; un taxano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describen en el presente documento; e instrucciones. El kit puede incluir opcionalmente adicionalmente el uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se describe en el presente documento. Las instrucciones pueden indicar el estado de enfermedad para el que se va a usar el kit, información de almacenamiento, información y/o instrucciones de dosis referentes a cómo administrar el inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A, el taxano, y/o agente o agentes terapéuticos adicionales. El kit también puede comprender materiales de embalaje. El material de embalaje puede comprender un recipiente para alojar el contenido del kit. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas para la administración del contenido del kit. El kit puede comprender el inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A, el taxano, y/o agente o agentes terapéuticos adicionales en formas de dosis individual o múltiple.

También se desvela un artículo de fabricación que comprende el inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; taxano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y materiales de embalaje. Los artículos de fabricación pueden incluir opcionalmente adicionalmente el uno o más agentes terapéuticos adicionales. El material de embalaje puede comprender un recipiente para alojar el contenido del artículo de fabricación. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado de enfermedad para el que se va a usar el artículo, información de almacenamiento, información y/o instrucciones de dosis referentes a cómo administrar el inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A, taxano y/o agente o agentes terapéuticos adicionales. El artículo también comprende opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas para administración de la composición. El artículo puede comprender el inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A, taxano y/o agente o agentes terapéuticos adicionales en formas de dosis individual o múltiple.

Una amplia variedad de agentes terapéuticos pueden tener un beneficio añadido terapéuticamente relevante en combinación con la combinación de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A y un taxano de la presente invención. Se pueden usar terapias de combinación que comprenden la combinación de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A y un taxano de la presente invención con uno o varios de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, para: 1) potenciar el (los) efecto(s) terapéutico(s) de la combinación para su uso de la presente invención y/o el uno o varios de otros agentes terapéuticos; 2) reducir los efectos secundarios presentados por la combinación para su uso de la presente invención y/o el uno o varios de otros agentes terapéuticos; y/o 3) reducir la dosis eficaz del inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A y el taxano para su uso de la presente invención y/o el uno o varios de otros agentes terapéuticos.

En algunas realizaciones, la invención comprende la administración de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A en combinación con un taxano y un agente terapéutico adicional, en donde las cantidades de cada agente son terapéuticamente eficaces cuando se usan en combinación.

En ciertas realizaciones, el inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A en combinación con un taxano se administra con la administración simultánea o secuencial de cisplatino o doxorubicina. Se apreciará que la terapia de combinación incluye la administración de los agentes terapéuticos simultáneamente o secuencialmente. Alternativamente, los agentes terapéuticos se pueden combinar en una composición que se administra al paciente.

Los ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con la combinación de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A y taxano de la presente invención incluyen agentes antiproliferativos, agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de planta y agentes biológicos. Los ejemplos de algunas de las clases anteriores de agentes terapéuticos adicionales se enumeran a continuación para los fines de ilustración y no para los fines de limitación, ya que estos ejemplos no incluyen a todos. Muchos de los ejemplos de más adelante se podrían enumerar en múltiples clases de agentes antineoplásicos y no se restringen de ningún modo a la clase en la que se enumeran.

Los agentes alquilantes son compuestos polifuncionales que tienen la capacidad de sustituir grupos alquilo por iones hidrógeno. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen biscloroetilaminas (mostazas nitrogenadas, por ejemplo, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo, tiotepa), sulfonatos de alquilalcona (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina, dacarbazina y procarbazona), compuestos de platino (carboplatino y cisplatino). Estos compuestos reaccionan con grupos fosfato, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, carboxilo e imidazol. En condiciones fisiológicas, estos fármacos ionizan y producen iones positivamente cargados que se unen a ácidos nucleicos y proteínas susceptibles, que conducen a la detención del ciclo celular y/o muerte celular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente alquilante puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados a estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes antibióticos son un grupo de fármacos que se produjeron de un modo similar a los antibióticos como una modificación de productos naturales. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y antracenediona), mitomicina C, bleomicina, dactinomomicina,

plicaticina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular eligiendo diferentes componentes celulares. Por ejemplo, se cree generalmente que las antraciclinas interfieren con la acción de ADN topoisomerasa II en las regiones de ADN transcripcionalmente activo, que conduce a escisiones de la cadena de ADN. Se cree generalmente que la bleomicina quela el hierro y forma un complejo activado, que entonces se une a bases de ADN, causando escisiones de cadenas y muerte celular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente antibiótico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados a estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes antimetabólicos son un grupo de fármacos que interfieren con los procesos metabólicos vitales para la fisiología y proliferación de células cancerosas. Las células cancerosas activamente proliferativas requieren la síntesis continua de grandes cantidades de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, y otros constituyentes celulares vitales. Muchos de los antimetabolitos inhiben la síntesis de nucleósidos de purina o pirimidina o inhiben las enzimas de replicación de ADN. Algunos antimetabolitos también interfieren con la síntesis de ribonucleósidos y también el metabolismo de ARN y/o aminoácidos y la síntesis de proteínas. Interfiriendo con la síntesis de constituyentes celulares vitales, los antimetabolitos pueden retardar o detener el crecimiento de células cancerosas. Los ejemplos de agentes antimetabólicos incluyen fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorina, hidroxiurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa y gemcitabina. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente antimetabólico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados a estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes hormonales son un grupo de fármacos que regulan el crecimiento y el desarrollo de sus órganos diana. La mayoría de los agentes hormonales son esteroides sexuales y sus derivados y sus análogos, tales como estrógenos, andrógenos y progestinas. Estos agentes hormonales pueden servir de antagonistas de receptores para los esteroides sexuales para regular por disminución la expresión y transcripción de receptores de genes vitales. Los ejemplos de dichos agentes hormonales son estrógenos sintéticos (por ejemplo, dietilestilbestrol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida y flutamida), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), ketoconazol, acetato de goserelina, leuprolida, acetato de megestrol y mifepristona. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente hormonal puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados a estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes derivados de planta son un grupo de fármacos que derivan de plantas o se modifican basándose en la estructura molecular de los agentes. Los ejemplos de agentes derivados de planta incluyen alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina) y podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26)). Estos agentes derivados de planta actúan generalmente de agentes antimitóticos que se unen a tubulina e inhiben la mitosis. Se cree que podofilotoxinas tales como etopósido interfieren con la síntesis de ADN interaccionando con la topoisomerasa II, que conducen a la escisión de cadenas de ADN. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente derivado de planta puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados a estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes biológicos son un grupo de biomoléculas que provocan cáncer/regresión tumoral cuando se usan solos o en combinación con quimioterapia y/o radioterapia. Los ejemplos de agentes biológicos incluyen proteínas inmunomoduladoras tales como citocinas, anticuerpos monoclonales contra antígenos de tumor, genes supresores de tumor, y vacunas contra el cáncer. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente biológico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer, potenciar las respuestas inmunitarias del paciente a señales tumorigénicas, y reducir los posibles efectos secundarios asociados a este agente quimioterapéutico.

Las citocinas poseen una profunda actividad inmunomoduladora. Algunas citocinas, tales como interleucina-2 (IL-2, aldesleucina) e interferón, han demostrado actividad antitumoral y han sido autorizadas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de células renales y melanoma maligno metastásico. IL-2 es un factor de crecimiento de linfocitos T que es fundamental para las respuestas inmunitarias de linfocitos T. Se cree que los efectos antitumorales selectivos de IL-2 sobre algunos pacientes son el resultado de una respuesta inmunitaria celular que discrimina entre propias y extrañas. Los ejemplos de interleucinas que se pueden usar conjuntamente con los inhibidores de la presente invención incluyen interleucina 2 (IL-2), e interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12).

Los interferones incluyen más de 23 subtipos relacionados con actividades que se superponen, todos los subtipos de IFN están dentro del alcance de la presente invención. Los IFN ha demostrado actividad contra muchos tumores malignos sólidos y hematológicos, pareciendo ser los últimos particularmente sensibles.

Otras citocinas que se pueden usar conjuntamente con los inhibidores de la presente invención incluyen las citocinas que ejercen efectos profundos sobre la hematopoyesis y las funciones inmunitarias. Los ejemplos de dichas citocinas incluyen eritropoyetina, granulocito-CSF (filgrastim) y granulocito, macrófago-CSF (sargramostim). Estas

citocinas se pueden usar conjuntamente con un inhibidor de la presente invención para reducir la toxicidad mielopoyética inducida por quimioterapia.

5 También se pueden usar otros agentes inmunomoduladores distintos de las citocinas conjuntamente con los inhibidores de la presente invención para inhibir el crecimiento celular anormal. Los ejemplos de dichos agentes inmunomoduladores incluyen bacillus Calmette-Guerin, levamisol y octreotida, un octapéptido de acción prolongada que imita los efectos de la hormona somatostatina que existen de forma natural.

10 Los anticuerpos monoclonales contra antígenos de tumor son anticuerpos provocados contra los antígenos expresados por tumores, preferentemente antígenos específicos de tumor. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal HERCEPTIN® (Trastruzumab) se produce contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) humano que se expresa en exceso en algunos tumores de mama que incluyen cáncer de mama metastásico. La expresión en exceso de la proteína HER2 está asociada con enfermedad más agresiva y peor pronóstico en la clínica. HERCEPTIN® se usa como agente único para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores expresan en exceso la proteína HER2. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de la presente invención y HERCEPTIN® puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre tumores, especialmente sobre cánceres metastásicos.

20 Otro ejemplo de anticuerpos monoclonales contra antígenos de tumor es RITUXAN® (Rituximab) que se produce contra CD20 en células de linfoma y agotan selectivamente los linfocitos CD20⁺ pre-B y B maduros normales y malignos. RITUXAN® se usa como un agente único para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de linfocitos B CD20⁺ de escasa malignidad o folicular recidivante o resistente al tratamiento. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de la presente invención y RITUXAN® puede tener efectos sinérgicos terapéuticos no solo sobre linfoma, sino también sobre otras formas o tipos de tumores malignos.

25 Los genes supresores de tumor son genes que funcionan inhibiendo los ciclos de crecimiento y división celular, previniendo así el desarrollo de neoplasia. Las mutaciones en los genes supresores de tumor provocan que la célula ignore uno o más de los componentes de la red de señales inhibitorias, superando los puntos de control del ciclo celular y dando como resultado una mayor tasa de cáncer de crecimiento celular controlado. Los ejemplos de genes supresores de tumor incluyen DPC-4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 y BRCA2.

30 DPC-4 participa en cáncer pancreático y participa en una vía citoplásmica que inhibe la división celular. NF-1 codifica una proteína que inhibe Ras, una proteína inhibidora citoplásmica. NF-1 participa en neurofibroma y feocromocitomas del sistema nervioso y leucemia mieloide. NF-2 codifica una proteína nuclear que participa en meningioma, schwannoma y ependimoma del sistema nervioso. RB codifica la proteína pRB, una proteína nuclear que es un inhibidor importante del ciclo celular. RB participa en retinoblastoma, así como cáncer de hueso, vejiga, de pulmón de células pequeñas y de mama. P53 codifica la proteína p53 que regula la división celular y puede inducir apoptosis. La mutación y/o inacción de p53 se encuentra en una amplia variedad de cánceres. WT1 participa en tumor de Wilms de los riñones. BRCA1 participa en cáncer de mama y ovario, y BRCA2 participa en cáncer de mama. El gen supresor de tumor se puede transferir a las células tumorales donde ejerce sus funciones supresoras de tumor. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de la presente invención y un supresor de tumor puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre pacientes que padecen diversas formas de cánceres.

45 Las vacunas contra el cáncer son un grupo de agentes que inducen la respuesta inmunitaria específica del organismo a los tumores. La mayoría de las vacunas contra el cáncer en investigación y desarrollo y los ensayos clínicos son antígenos asociados a tumor (TAAs). Los TAA son estructuras (es decir, proteínas, enzimas o hidratos de carbono) que están presentes en células tumorales y relativamente ausentes o disminuidos en células normales. En virtud de ser bastante únicos para la célula tumoral, los TAAs proporcionan dianas al sistema inmunitario para reconocer y provocar su destrucción. Los ejemplos de TAAs incluyen gangliósidos (GM2), antígeno específico de la próstata (PSA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA) (producido por los cánceres de colon y otros adenocarcinomas, por ejemplo, cánceres de mama, pulmón, gástrico y de páncreas), antígenos asociados a melanoma (MART-1, gp100, MAGE 1,3 tirosinasa), fragmentos E6 y E7 del virus del papiloma, células completas o porciones/lisados de células tumorales autólogas y células tumorales alogenas.

50 Se puede usar un adyuvante para aumentar la respuesta inmunitaria a TAAs. Los ejemplos de adyuvantes incluyen bacillus Calmette-Guerin (BCG), lipopolisacáridos de endotoxina, hemocianina de lapa californiana (GKLH), interleucina-2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y citoxano, un agente quimioterapéutico que se cree que reduce la supresión inducida por tumores cuando se administra en dosis bajas.

60 En ciertas realizaciones, el uno o más tratamientos adicionales se seleccionan de radiación, quimioterapia, inmunoterapia, u otra terapia dirigida contra el cáncer.

Cánceres a tratar con el inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A o combinaciones del mismo

65 En el presente documento se desvelan nuevos métodos para el tratamiento de trastornos proliferativos de células. Como se usa en el presente documento, el término "trastornos proliferativos de células" incluye trastornos

hiperproliferativos cancerosos (por ejemplo, cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, hígado, riñón, ovario, próstata, colorrectal, colon, epidermoide, esófago, testicular, ginecológico o de tiroides, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, mesotelioma, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), neuroblastoma y leucemia linfoblástica aguda (LLA)); trastornos hiperproliferativos no cancerosos (por ejemplo, hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis e hipertrofia prostática benigna (HPB)); y enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis tumoral, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide). Los trastornos proliferativos de células engloban además cánceres primarios y metastásicos.

En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres en un sujeto, que incluyen pulmón y bronquios, que incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cáncer de pulmón escamoso, carcinoma bronquioloalveolar (CBA), adenocarcinoma de pulmón y cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP); próstata, que incluye cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; mama, que incluye cáncer de mama metastásico; páncreas; colon y recto; tiroides; hígado y conducto biliar intrahepático; hepatocelular; gástrico; endometrial; melanoma; riñón; y pelvis renal, vejiga urinaria; cuerpo uterino; cuello uterino; ovario, que incluye cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielógena aguda (LMA); leucemia mielógena crónica (LMC), que incluye LMC acelerada y fase blástica de la LMC (FB-LMC); leucemia linfocítica; leucemia mieloide; leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crónica (LLC); enfermedad de Hodgkin (EH); linfoma no Hodgkin (LNH), que incluye linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de linfocitos B, que incluye linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG); linfoma de linfocitos T; mieloma múltiple (MM); amiloidosis; macroglobulinemia de Waldenström; síndromes mielodisplásicos (SMD), que incluyen anemia refractaria (AR), anemia refractaria con sideroblastos anillados (SRSA), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), y AREB en transformación (AREB-T); y síndromes mieloproliferativos; cerebro, que incluye glioma/glioblastoma, oligodendroglioma anaplásico, y astrocitoma anaplásico del adulto; neuroendocrino, que incluye tumores neuroendocrinos metastásicos; cabeza y cuello, que incluyen, por ejemplo, carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello, y cáncer nasofaríngeo; cavidad bucal; y faringe; intestino delgado; hueso; sarcoma de tejido blando; y adenoma vellosos de colon.

Según la invención, la enfermedad o trastorno tratable por la combinación del inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A y taxano para su uso de la invención es cáncer de pulmón. En una realización, la enfermedad o trastorno tratable por la combinación del inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A y taxano para su uso de la invención es cáncer de pulmón de células pequeñas.

Determinación del efecto de inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A en combinación con paclitaxel:

Preferentemente, la combinación para su uso según la invención provoca una inhibición de la proliferación celular de las células con las que se entra en contacto. La expresión "inhibir la proliferación celular" se usa para indicar una capacidad de un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A y/o taxano para inhibir el número de células o el crecimiento celular en células con las que se entra en contacto en comparación con las células con las que no se entra en contacto con los inhibidores. Se puede hacer una evaluación de la proliferación celular contando las células usando un contador de células o por un ensayo de viabilidad celular, por ejemplo, un ensayo BrdU, MTT, XTT o WST, y comparando el tamaño del crecimiento de las células con las que se entra en contacto con las células con las que no se entra en contacto. Donde las células estén en un crecimiento sólido (por ejemplo, un tumor u órgano sólido), dicha evaluación de la proliferación celular se puede hacer midiendo el crecimiento, por ejemplo, con compás calibradores o imágenes no invasivas tales como tales como IRM y PET.

Preferentemente, el crecimiento de las células con las que se entra en contacto con un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A y un taxano se retarda en al menos aproximadamente 50 % en comparación con el crecimiento de células con las que no se entra en contacto. En diversas realizaciones, la proliferación celular de células con las que se entra en contacto se inhibe en al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 95 % en comparación con las células con las que no se entra en contacto. En algunas realizaciones, la expresión "inhibir la proliferación celular" incluye una reducción en el número de células con las que se entra en contacto, en comparación con las células con las que no se entra en contacto. Así, un inhibidor selectivo de la cinasa Aurora A y/o un taxano que inhiben la proliferación celular en una célula con la que se entra en contacto puede inducir que célula con la que se entra en contacto experimente un retardo del crecimiento, experimente detención del crecimiento, experimente muerte celular programada (es decir, apoptosis), o experimente muerte celular necrótica.

4. Procedimientos experimentales

En los ejemplos descritos a continuación, alisertib (MLN8237) se refiere a la sal de sodio, 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-2-metoxibenzoato de sodio monohidratado.

Referencia

Ejemplo 1: Estudios de eficacia *in vivo* de administración de alisertib en combinación con administración de paclitaxel en un modelo de ratón de cáncer de mama.

5

Procedimiento experimental

Cultivo de células de tumor y tumores humanos primarios. Se obtuvieron células MDA-MB-231 de ATCC y se cultivaron en medio DMEM complementado con 10 % de FBS inactivado por calor y 1 % de L-glutamina. Se inyectaron células MDA-MB-231 (2×10^2) ortotópicamente en el panículo adiposo mamario de ratones sin pelo. Estudios de eficacia *in vivo*. Se administraron por vía oral (PO) ratones sin pelo que llevaban tumores de xenoinjerto (MDA-MB-231) (n=10 animales/grupo) con vehículo o alisertib (10, 20 mg/kg) durante 21 días usando un programa de una vez al día (QD). Se administró paclitaxel (5, 10, 20 y 30 mg/kg) por vía intravenosa (IV) en un programa de una vez a la semana (QW) durante un total de tres dosis. Se midió el crecimiento tumoral usando calibradores de vernier y se calculó la inhibición del crecimiento tumoral (ICT) usando la siguiente fórmula: $ICT = (\Delta \text{ control} - \Delta \text{ tratados}) * 100 / \Delta \text{ control}$. El retraso del crecimiento tumoral (RCT) es el tiempo (días) para cada grupo de tratamiento para alcanzar un volumen tumoral promedio de 1000 mm³ con respecto al grupo tratado con vehículo. Se evaluó la significación estadística en el crecimiento tumoral entre pares de grupos de tratamiento usando modelos de regresión lineal de efectos mixtos. Estos modelos explican el hecho de que cada animal se midiera en múltiples puntos de tiempo. Se ajustó un modelo separado para cada comparación, y se calcularon las áreas bajo la curva (ABC) para cada grupo de tratamiento usando los valores predichos del modelo. Entonces se calculó la disminución en porcentaje en ABC (dABC) con respecto al grupo de referencia.

La Tabla 1 ilustra que alisertib demostró actividad antitumoral aditiva y sinérgica en combinación con paclitaxel en un modelo de xenoinjerto *in vivo* ortotópico de cáncer de mama. Además, ocurrió un retraso del crecimiento tumoral significativo con respecto a los agentes individuales después de interrumpir el tratamiento.

25

Tabla 1

Model ^a	Dosis de MLN8237 (QD)	Dosis de paclitaxel (Q7Dx3)	ICT ^b (%)	Días hasta 1000 mm ³	Resultado (ABC) ^c
MDA-MB-231	20 mg/kg	30 mg/kg	101,4	35	Sinérgico
	20 mg/kg	20 mg/kg	95,3 ^d	24,8 ^d	Sinérgico
	20 mg/kg	15 mg/kg	85,7	15,7	Aditivo
	20 mg/kg	10 mg/kg	45,87	4,2	Aditivo
	20 mg/kg	5 mg/kg	43,6	4	Aditivo
	10 mg/kg	30 mg/kg	102,4	31,2	Sinérgico
	10 mg/kg	20 mg/kg	81,9	13,4	Aditivo
	10 mg/kg	15 mg/kg	85,6	13,7	Aditivo
	10 mg/kg	10 mg/kg	42,3	4,2	Aditivo
	3 mg/kg	20 mg/kg	64,9 ^d	8,8 ^d	Aditivo
	3 mg/kg	10 mg/kg	21,7	1,9	Aditivo
	3 mg/kg	5 mg/kg	20,8	2	Aditivo

^a Se calcularon modelos de cáncer de mama ortotópico en ratones sin pelo y se trataron diariamente con alisertib administrado por vía oral durante 21 días con paclitaxel administrado IV una vez por semana

^b Se calculó la inhibición del crecimiento tumoral (ICT) = $(\Delta \text{ tratado} / \Delta \text{ control}) \times 100 / \Delta \text{ control}$ en el último día de tratamiento

^c El análisis de sinergia se basa en los valores del área bajo la curva (ABC) días 0 a 20

^d Promedio de 2 estudios

30 Análisis estadístico para datos *in vivo*

Para el modelo MDA-MB-231, se analizaron las mediciones desde el día 0 hasta 20. Todos los volúmenes de tumor tuvieron un valor de 1 añadido a ellos antes de la transformación del log₁₀. Estos valores se compararon a través de grupos de tratamiento para evaluar si las diferencias en las tendencias con el tiempo fueron estadísticamente significativas. Para comparar pares de grupos de tratamiento, se ajustó el siguiente modelo de regresión lineal de efectos mixtos a los datos usando el método de máxima probabilidad:

35

$$Y_{ijk} - Y_{i0k} = Y_{i0k} + \text{trat}_i + \text{día}_j + \text{día}_j^2 + (\text{trat} * \text{día})_{ij} + (\text{trat} * \text{día}^2)_{ij} + \epsilon_{ijk}$$

40 donde Y_{ijk} es el log₁₀ valor tumoral en el punto de tiempo j^n del k^n animal en el i^n tratamiento, Y_{i0k} es el log₁₀ valor tumoral del día 0 en el k^n animal en el i^n tratamiento, día_j era el punto de tiempo centrado en la mediana y se trató como una variable continua, y ϵ_{ijk} es el error residual. Se usó una matriz de covarianza de ley de potencia espacial para explicar las mediciones repetidas en el mismo animal con el tiempo. Se eliminaron los términos de interacción, así como los términos de día_j^2 , si no fueron estadísticamente significativos.

45

Se usó una prueba de relación de probabilidad para evaluar si un par dado de grupos de tratamiento presentó diferencias que fueran estadísticamente significativas. Se comparó el -2 log probabilidad del modelo completo con uno sin ningún término de tratamiento (modelo reducido) y se probó la diferencia en los valores usando una prueba de chi cuadrado. Los grados de libertad de la prueba se calcularon como la diferencia entre los grados de libertad del modelo completo y los del modelo reducido.

Además de la estadística de significación, se encontró una medida de la magnitud del efecto para cada tratamiento. Se tomaron las diferencias predichas en el log valores tumorales ($Y_{ijk} - Y_{i0k}$) frente al tiempo del modelo anterior para calcular los valores medios del área bajo la curva (ABC) para cada grupo de tratamiento. Entonces se calculó un valor de dABC como:

$$dABC = 100 \frac{\text{media}(ABC_{\text{control}}) - \text{media}(ABC_{\text{tratamiento}})}{|\text{media}(ABC_{\text{control}})|}$$

Para el análisis de sinergia, se usaron las diferencias observadas en el log valores tumorales para calcular los valores de ABC para cada animal. En los casos cuando se retiró un animal en un grupo de tratamiento del estudio, se llevó adelante el último valor observado a través de todos los puntos de tiempo posteriores. La puntuación de sinergia para la combinación de los tratamientos A y B se definió como

$$100 * (\text{media}(ABC_{AB}) - \text{media}(ABC_A) - \text{media}(ABC_B) + \text{media}(ABC_{cti})) / \text{media}(ABC_{cti})$$

donde ABC_{AB} , ABC_A , ABC_B y ABC_{cti} son los valores de ABC para los animales en el grupo de combinación, el grupo A, el grupo B y el grupo de control, respectivamente. Se calculó el error estándar de la puntuación de sinergia basándose en la variación en los valores de ABC entre los animales. Se usó una prueba de la t bilateral para determinar si la puntuación de sinergia era significativamente diferente de cero. Si el valor de p era inferior a 0,05, y la puntuación de sinergia era inferior a cero, entonces se consideró que la combinación era sinérgica. Si el valor de p era superior a 0,05, entonces se consideró que la combinación era aditiva.

Ejemplo 2: Modelo semimecánico de neutropenia

Como la neutropenia es una toxicidad limitante de la dosis común para taxanos y alisertib, se desarrolló un modelo semimecánico para predecir la evolución temporal de la FC plasmática frente a la cifra absoluta de neutrófilos (ANC) para ayudar en la selección de dosis y programas para la combinación de alisertib y paclitaxel. Este modelo explica el retardo de tiempo entre la exposición al agente y ANC puesto que los agentes afectan las células progenitoras en vez de los neutrófilos directamente.

Se usó el modelo para describir neutropenia usando datos FC y de ANC de ratones o ratas administrados durante múltiples días con tratamiento de alisertib y/o taxano. Para construir el modelo, se administraron los roedores con docetaxel y alisertib, o la combinación de los dos, y se cuantificó ANC antes de la dosis y en días programados dependiendo del programa de administración. Las ratas recibieron docetaxel (3,5 a 10 mg/kg IV en el día 1) y alisertib (5 a 35 mg/kg PO QDx3, 7 o 14) o la combinación de los dos. Se cuantificó ANC antes de la dosis y en los días 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 y 17.

Se usó un modelo FC compartimental para describir las concentraciones de fármaco dependientes del tiempo y se describió la neutropenia usando un modelo semimecánico como se describe por Friberg et al. (Friberg et al J Clin Oncol. 2002; 20(24):4713-21). Los valores FC humanos de alisertib se proyectaron a partir de los valores FC de chimpancés y se obtuvieron sistemas humanos y parámetros relacionados con el fármaco taxano de fuentes publicadas y datos *in vitro* de líneas celulares de CFU-GM de roedor y humanas. Se usaron las diferencias en la unión de la proteína plasmática y CI_{50} de CFU-GM para corregir la variación entre especies humana-roedor. El modelo se extendió desde docetaxel hasta paclitaxel reemplazando los valores relacionados con los fármacos (FC y pendiente) con valores publicados para paclitaxel.

Este modelo preclínico predijo que disminuir la dosis semanal de paclitaxel permitiría lograr mayores dosis de alisertib tolerables. Esta predicción se confirmó en el estudio de aumento de dosis, descrito en el Ejemplo 3, a continuación. El modelo también predijo que saltarse la segunda semana de dosis de alisertib mitigaría adicionalmente la neutropenia, permitiendo un aumento de dosis de alisertib adicional o la modificación de la dosis en pacientes que sufren toxicidades mecánicas después del ciclo 1.

Ejemplo 3: Estudio de aumento de dosis

La Tabla 2 describe la evaluación clínica de la seguridad y actividad antitumoral de alisertib y paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario recurrente. En este estudio clínico, se administró alisertib BID 3 días sí / 4 días no simultáneamente con la primera dosis de paclitaxel QWx3 en un programa de 28 días. Se determinó que con paclitaxel administrado semanalmente a 80 mg/m², se toleraron 10 mg BID de alisertib (por ejemplo, considerada una dosis segura), mientras que con paclitaxel administrado semanalmente a 60 mg/m², se toleraron 40 mg BID de

alisertib.

Tabla 2

Dosificación de paclitaxel	Dosificación de alisertib	Observación clínica
80 mg/m ² semanalmente	10 mg BID	Sin toxicidades limitantes de la dosis
80 mg/m ² semanalmente	20 mg BID	2 de 6 pacientes con toxicidades limitantes de la dosis ^a
60 mg/m ² semanalmente	20 mg BID	Sin toxicidades limitantes de la dosis
60 mg/m ² semanalmente	30 mg BID	1 de 6 pacientes con toxicidades limitantes de la dosis ^b
60 mg/m ² semanalmente	40 mg BID	Sin toxicidades limitantes de la dosis
60 mg/m ² semanalmente	50 mg BID	3 de 3 pacientes con toxicidades limitantes de la dosis ^c

^aLas toxicidades limitantes de la dosis incluyen toxicidades gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos) y mucositis oral

^bLas toxicidades limitantes de la dosis incluyen fiebre coincidente con neutropenia.

^cLas toxicidades limitantes de la dosis incluyen somnolencia/confusión, neutropenia y mucositis oral.

5 Ejemplo 4: Modelo de exposición-eficacia

Se desarrolló un modelo de exposición-eficacia para predecir qué combinación de alisertib y paclitaxel daba como resultado la mayor eficacia antitumoral. Se generaron isoblogramas que comparaban las exposiciones de alisertib y paclitaxel con la inhibición del crecimiento tumoral a partir de estudios de eficacia *in vivo* en ratones portadores del tumor, como se describe en el Ejemplo 1. Se mapearon en el isoblograma las exposiciones clínicamente logradas de alisertib y paclitaxel del estudio de aumento de dosis, descrito en el Ejemplo 3 corrigiendo para la variación ratón-humano en la unión a proteína plasmática y las máximas exposiciones toleradas para ambos agentes. Estos datos demuestran que 80 y 60 mg/m² de paclitaxel conducirán a niveles similares de eficacia, de acuerdo con las observaciones clínicas en algunas indicaciones de cáncer. Se predice que las dosis más altas de alisertib (40 mg BID) obtenidas con 60 mg/m² de paclitaxel en el estudio de aumento de dosis conducen a eficacia mayor que 10 mg BID de alisertib con 80 mg/m² de paclitaxel.

Ejemplo 5: Modelos tumorales *in vivo* de cáncer de pulmón de células pequeñas

20 Se probó la actividad antitumoral de alisertib en combinación con paclitaxel en múltiples modelos de CPCP humano cuando crece en ratones inmunodeprimidos. Los datos presentados en el presente documento demuestran el beneficio antitumoral añadido de alisertib combinado con paclitaxel en modelos de xenoinjerto de CPCP.

NCI-H69.

25 *Procedimiento.* NCI-H69 es una línea celular establecida de cáncer de pulmón de células pequeñas. Véase, por ejemplo, A.W. Tong et al., Cancer Res. 1984 Nov;44(11):4987-92. Los tratamientos empezaron cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 200 mm³ tras la implantación de tumores subcutáneos con fragmentos de tumores NCI-H69 para todos los grupos que contenían 10 ratones nu/nu inmunodeprimidos hembra por grupo. Se probó MLN8237 a una dosis de 20 mg/kg administrada PO en un programa QIDx21-Q8Hx2 y a las dosis de 20 y 10 mg/kg en un programa QIDx21. Se probó paclitaxel a las dosis de 30 y 15 mg/kg administradas IV en un programa Q7Dx3. Cada dosis de paclitaxel se combinó con cada dosis de MLN8237 en el programa de tratamiento QDx21. En los grupos de tratamiento de combinación se administró MLN8237 primero a los animales, seguido inmediatamente por la administración de paclitaxel. Un grupo sirvió de grupo tratado con control de vehículo que recibió tratamiento PO con el vehículo MLN8237 en un programa QIDx21.

35 *Resumen.* En el xenoinjerto NCI-H69 de la línea celular de CPCP, alisertib a 10 mg/kg QD y paclitaxel a 15 mg/kg dos veces a la semana (QW) condujeron a un marcado aumento en la actividad antitumoral, y alisertib a 20 mg/kg QD con paclitaxel a 15 mg/kg QW condujo a curas sostenidas incluso después de terminar el tratamiento. Véase la FIG. 1 (BID = dos veces al día; IV = intravenosa; MLN8237 = alisertib; PO = oral; QD = una vez al día. Se trataron los ratones portadores de tumor durante 21 días con alisertib (PO, QD, o BID), paclitaxel (IV, QW), o la combinación de ambos en las dosis indicadas. Los tumores se midieron dos veces a la semana. Las barras representan error estándar de la media. Las áreas sombreadas indican el periodo de tratamiento de 21 días). En este modelo, alisertib y paclitaxel a sus máximas dosis toleradas de agente individual en ratones de 20 mg/kg BID y 30 mg/kg QD condujeron a regresiones prolongadas y curas sostenidas, respectivamente.

NCI-H82.

50 *Procedimiento.* NCI-H82 es una línea celular establecida de cáncer de pulmón de células pequeñas. Véase, por ejemplo, Y. Nakanishi et al., Exp Cell Biol. 1988;56(1-2):74-85. Los tratamientos empezaron cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 200 mm³ tras la implantación de tumores subcutáneos con fragmentos de tumores NCI-H82 para todos los grupos que contenían 10 ratones nu/nu inmunodeprimidos hembra por grupo. Se probó MLN8237 a una dosis de 20 mg/kg administrado PO en un programa QIDx21-Q8Hx2 y a dosis de 20 y 10 mg/kg en un programa QIDx21. Se probó paclitaxel a dosis de 30 y 15 mg/kg administradas IV en un programa Q7Dx3. Cada dosis de paclitaxel se combinó con cada dosis de MLN8237 en el programa de tratamiento QDx21. En los grupos de

tratamiento de combinación, se administró MLN8237 primero a los animales, seguido inmediatamente por la administración de paclitaxel. Un grupo sirvió de grupo tratado con control de vehículo que recibió tratamiento PO con el vehículo MLN8237 en un programa QIDx21.

5 *Resumen.* Se probó la actividad antitumoral de alisertib en combinación con paclitaxel en el xenoinjerto NCI-H82 de la línea celular de CPCP. Alisertib a 10 mg/kg QD y paclitaxel a 15 mg/kg QW como agentes individuales no tuvieron actividad antitumoral, pero en combinación condujeron al aumento de la actividad antitumoral con respecto a los agentes individuales. Véase la FIG. 2 (BID = dos veces al día; IV = intravenosa; MLN8237 = alisertib; PO = oral; QD = una vez al día. Se trataron los ratones portadores de tumor durante 21 días con alisertib (PO, QD o BID), paclitaxel
10 (IV, QW), o la combinación de ambos a las dosis indicadas. Se midieron los tumores dos veces a la semana. Las barras representan el error estándar de la media. Las áreas sombreadas indican el periodo de tratamiento de 21 días). También ocurrió un aumento moderado en la actividad antitumoral con alisertib a 20 mg/kg QD y paclitaxel a 30 mg/kg QW con respecto a los agentes individuales y con respecto a la máxima dosis tolerada del agente individual alisertib de 20 mg/kg BID.

15 CTG-0166.

Procedimiento. CTG-0166 es una línea celular de cáncer de pulmón de células pequeñas (Champions Oncology, Baltimore, MD, www.championsoncology.com). Los tratamientos empezaron cuando los tumores alcanzaron entre
20 180 y 250 mm³ tras la implantación de tumores subcutáneos con fragmentos de tumores CTG-0166 para todos los grupos que contenían 8 ratones nu/nu inmunodeprimidos hembra por grupo. Se probó MLN8237 a una dosis de 20 mg/kg en un programa QIDx21 administrado PO, se probó paclitaxel a una dosis de 15 mg/kg en un programa Q7Dx3 administrado IV y se probó topotecán a una dosis de 1,5 mg/kg en un programa QDx5 administrado IV. En los grupos de tratamiento de combinación, se administró MLN8237 primero a los animales, seguido inmediatamente
25 por la administración de paclitaxel. Un grupo sirvió de grupo tratado con control de vehículo que recibió tratamiento PO con el vehículo MLN8237 en un programa QIDx21.

Resumen. En el modelo CTG-0166 de CPCP primario humano, la combinación de alisertib a 20 mg/kg QD y paclitaxel a 15 mg/kg QW condujo a un ligero aumento en la actividad antitumoral con respecto a las dosis únicas
30 respectivas. Véase la FIG. 3 (BID = dos veces al día; IV = intravenosa; MLN8237 = alisertib; PO = oral; QD = una vez al día. Se trataron los ratones portadores de tumor durante 21 días con alisertib (PO, QD), paclitaxel (IV, QW), o la combinación de ambos a las dosis indicadas. Se incluyó topotecán (IV, Q5D) como control. Se midieron los tumores dos veces a la semana. Las barras representan el error estándar de la media. Las áreas sombreadas indican el periodo de tratamiento de 21 días). En este modelo, también se probó topotecán a su máxima dosis tolerada de agente individual de 1,5 mg/kg Q5D.
35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso en combinación con paclitaxel para tratar un cáncer de pulmón en un paciente en necesidad del mismo, en donde el inhibidor de la cinasa Aurora A es ácido 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il] amino}-2-metoxibenzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde se va a administrar una dosis dos veces al día del inhibidor de la cinasa Aurora A al paciente en un programa de dosis de 28 días en combinación con una dosis de una vez a la semana de paclitaxel, en donde
- 10 la dosis de dos veces al día administrada del inhibidor de la cinasa Aurora A es desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 45 mg, y se administra en los días 1-3, 8-10 y 15-17 del programa de 28 días; y la dosis de una vez a la semana administrada de paclitaxel es desde aproximadamente 50 mg/m² hasta aproximadamente 70 mg/m², y se administra en los días 1, 8 y 15 del programa de 28 días;
- 15 en donde el término "aproximadamente" modifica un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido por una varianza de 10 %.
- 20 2. El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de la reivindicación 1, en donde la administración del inhibidor de la cinasa Aurora A es simultánea con la administración de paclitaxel.
- 25 3. El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de la reivindicación 1, en donde la dosis de dos veces al día del inhibidor de la cinasa Aurora A es desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 40 mg.
4. El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de la reivindicación 1, en donde la dosis de dos veces al día del inhibidor de la cinasa Aurora A es aproximadamente 30 mg.
- 30 5. El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de la reivindicación 1, en donde la dosis de dos veces al día del inhibidor de la cinasa Aurora A es aproximadamente 35 mg.
6. El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de la reivindicación 1, en donde la dosis de dos veces al día del inhibidor de la cinasa Aurora A es aproximadamente 40 mg.
- 35 7. El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de la reivindicación 1, en donde la dosis de dos veces al día del inhibidor de la cinasa Aurora A es aproximadamente 45 mg.
8. El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de la reivindicación 1, en donde la dosis de una vez a la semana de paclitaxel es desde aproximadamente 60 mg/m² hasta aproximadamente 70 mg/m².
- 40 9. El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de la reivindicación 1, en donde la dosis de una vez a la semana de paclitaxel es aproximadamente 60 mg/m².
10. El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de cualquier reivindicación precedente, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 45 11. El inhibidor de la cinasa Aurora A para su uso de cualquier reivindicación precedente, en donde el inhibidor de la cinasa Aurora A es 4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato de sodio.

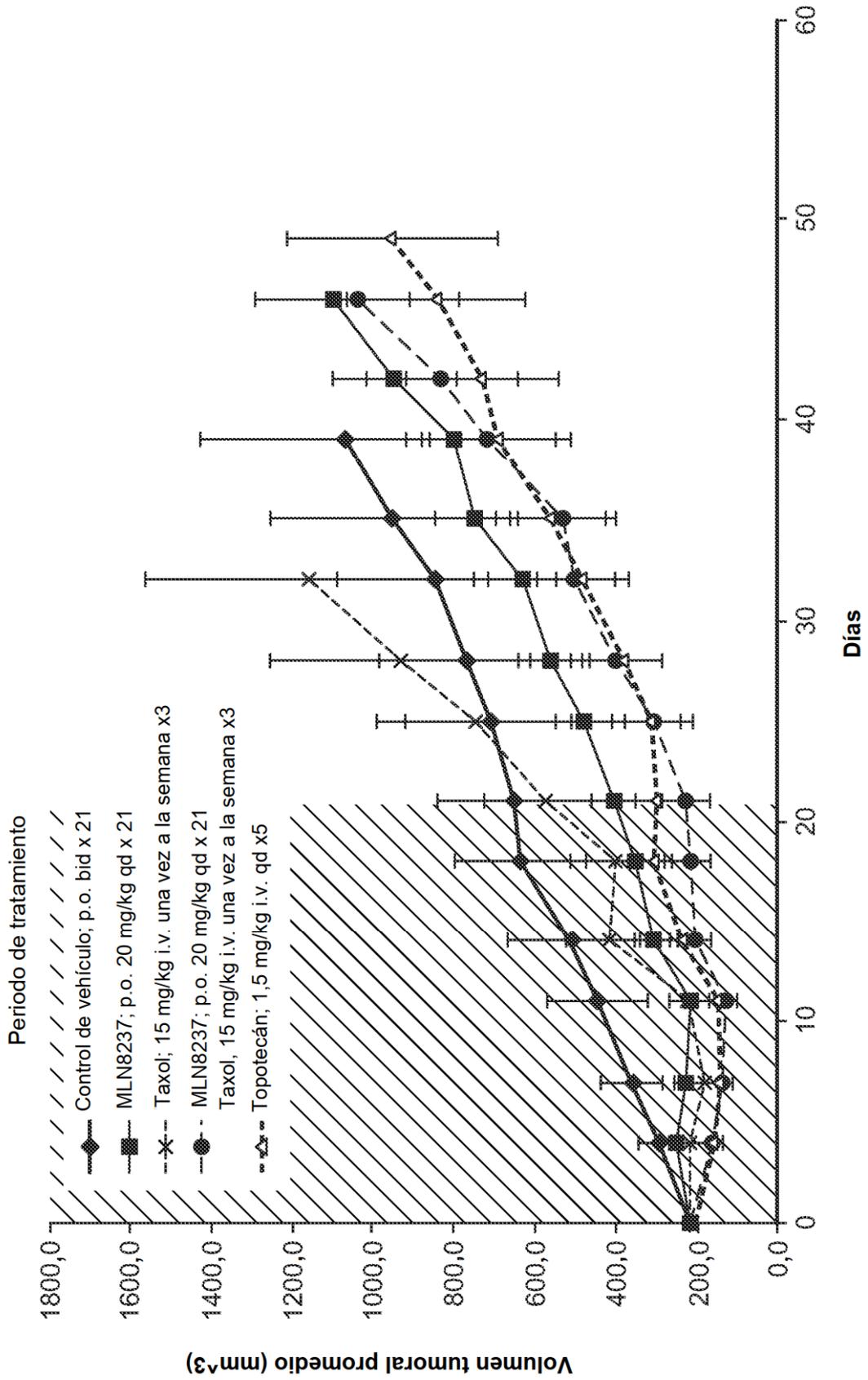


FIG. 1

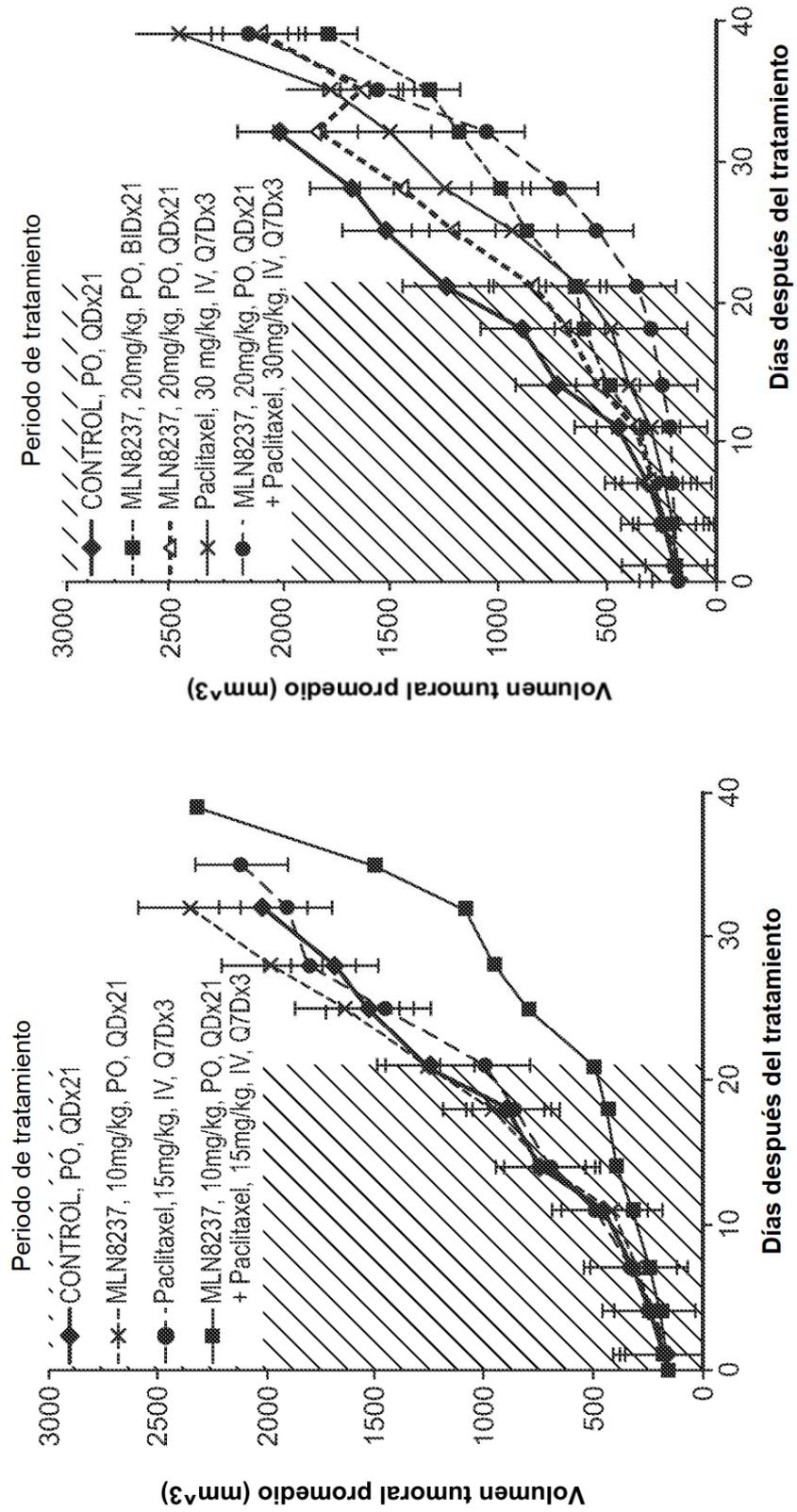


FIG. 2

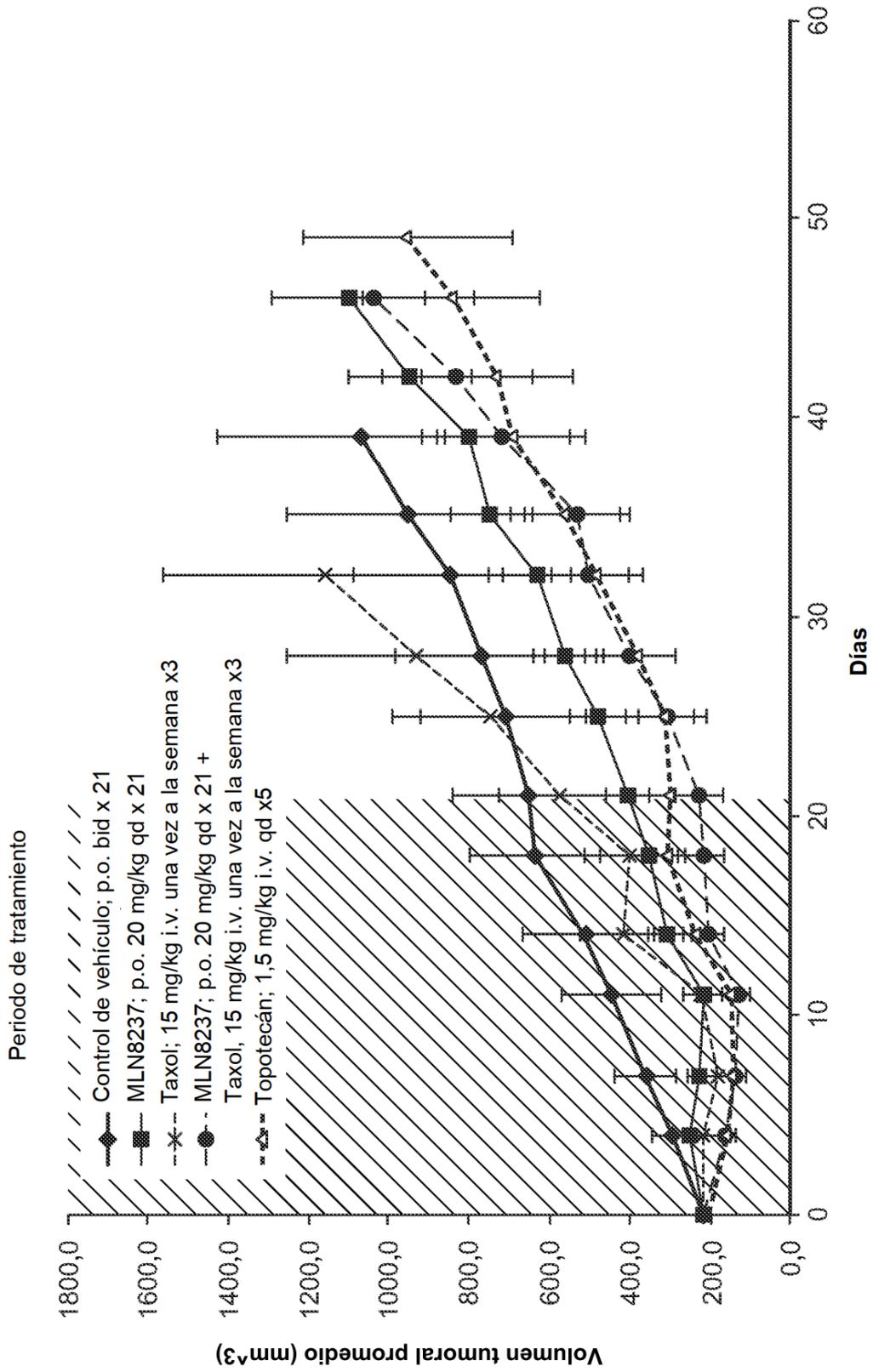


FIG. 3