(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 754 034**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2014** **PCT/GB2014/050618**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014** **WO14135851**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2014** **E 14710617 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019** **EP 2964217**

(54) Título: **Combinación para el tratamiento de cáncer**

(30) Prioridad:

04.03.2013 US 201361772079 P
04.03.2013 US 201361771974 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.04.2020

(73) Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es:

HANCOX, URSULA, JOY;
COSULICH, SABINA, CHIARA y
DAVIES, BARRY, ROBERT

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 754 034 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 para el tratamiento de cáncer

La presente invención se relaciona con el uso de combinaciones que comprenden 8-[(1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (de aquí en adelante "Compuesto [I]") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y docetaxel (Taxotere™) en el tratamiento o profilaxis de cáncer. La invención se relaciona además con la combinación para su uso en métodos de tratamiento que comprende la administración simultánea, secuencial o separada del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un docetaxel a animales de sangre caliente, como el hombre.

Se ha descubierto que una célula puede volverse cancerosa en virtud de la transformación de una porción de su ADN en un oncogén, un gen que, al activarse, conduce a la formación de células tumorales malignas (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91) Varios de estos oncogenes dan lugar a la producción de péptidos, que son receptores de factores de crecimiento. La activación del complejo receptor del factor de crecimiento conduce posteriormente a un aumento de la proliferación celular. Se sabe, por ejemplo, que varios oncogenes codifican enzimas tirosina quinasas y que ciertos receptores del factor de crecimiento también son enzimas tirosina quinasas (Yarden et al., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen et al., Ann Reports in Med. Chem., 1989, Chpt.13). El primer grupo de tirosina quinasas que se identificó surgió de oncogenes virales, por ejemplo, la tirosina quinasa $pp60^{v\text{-}Src}$ (también conocida como v-Src), y las tirosina quinasas correspondientes en células normales, por ejemplo, la tirosina quinasa $pp60^{c\text{-}Src}$ (también conocida como c-Src).

Las tirosina quinasas receptoras son importantes en la transmisión de señales bioquímicas que inician la replicación celular. Son enzimas grandes que abarcan la membrana celular y poseen un dominio de enlace extracelular para factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y una porción intracelular que funciona como una quinasa para fosforilar los aminoácidos de tirosina en proteínas y, por lo tanto, para influir en la proliferación celular. Se conocen diversas clases de tirosina quinasas receptoras (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73), incluidas las quinasas lipídicas, que se encuentran intracelularmente y están involucradas en la transmisión de señales bioquímicas como las que influyen en el crecimiento de las células tumorales e invasividad. Se conocen diversas clases de quinasas lipídicas, incluida la familia PI 3-quinasa, que alternativamente se conoce como la familia de fosfatidilinositol-3-quinasa.

Ahora se entiende bien que la desregulación de los oncogenes y los genes supresores de tumores contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo, mediante una proliferación celular aumentada o una supervivencia celular aumentada. También se sabe ahora que las vías de señalización mediadas por la familia de la PI 3-quinasa tienen un papel central en una serie de procesos celulares, incluida la proliferación y la supervivencia, y la desregulación de estas vías es un factor causal de un amplio espectro de cánceres humanos y otras enfermedades (Katso et al., Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17:615-617 y Foster et al., J. Cell Science, 2003, 116:3037-3040).

La familia PI 3-quinasa de quinasas lipídicas es un grupo de enzimas que fosforilan la posición 3 del anillo de inositol de fosfatidilinositol (PI). Se conocen tres grupos principales de enzimas PI 3-quinasas que se clasifican de acuerdo con su especificidad de sustrato fisiológico (Vanhaesebroeck et al., Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). Las enzimas PI 3-quinasas de clase III fosforilan PI solo. En contraste, las enzimas PI 3-quinasa de clase II fosforilan tanto el fosfato PI como el PI 4 [abreviado de aquí en adelante como PI(4)P]. Las enzimas PI 3-quinasas de clase I fosforilan PI, PI(4)P y PI 4,5-bisfosfato [abreviado de aquí en adelante como PI(4,5)P2], aunque solo se cree que PI(4,5)P2 es el sustrato celular fisiológico. La fosforilación de PI(4,5)P2 produce el segundo mensajero lipídico PI 3,4,5-trifosfato [abreviado de aquí en adelante como PI(3,4,5)P3]. Miembros de relación más distante de esta superfamilia son las quinasas de clase IV, como la mTOR y la quinasa dependiente de ADN que fosforilan los residuos de serina/treonina dentro de sustratos proteicos. Las quinasas lipídicas más estudiadas y entendidas son las enzimas PI 3-quinasas de clase I.

La PI 3-quinasa de clase I es un heterodímero que consiste en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora, y la familia se divide además en enzimas Clase Ia y Clase Ib con base en compañeros reguladores y mecanismos de regulación. Las enzimas de clase Ia, incluyen PI 3-quinasa β, y consisten en tres subunidades catalíticas distintas (p110α, p110β y p110δ) que se dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85α, p55α, p50α, p85β y p55γ), pudiendo todas las subunidades catalíticas interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una variedad de heterodímeros. Las enzimas PI 3-quinasas de clase Ia generalmente se activan en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento de las tirosina quinasas receptoras, a través de la interacción de los dominios reguladores de la subunidad SH2 con residuos específicos de fosfo-tirosina del receptor activado o proteínas adaptadoras como IRS-1. Tanto p110α como p110β se expresan constitutivamente en todos los tipos de células, mientras que la expresión de p110δ está más restringida a las poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por el contrario, la enzima Clase Ib única consiste en una subunidad catalítica p110γ que interactúa con una subunidad reguladora p101. Además, las enzimas de clase Ib se activan en respuesta a los sistemas de receptores acoplados a proteínas G (GPCR), así como por los mecanismos descritos anteriormente.

Ahora existe evidencia considerable que indica que las enzimas PI 3-quinasas de clase Ia, que incluyen PI 3-quinasas β, contribuyen a la tumorigénesis en una amplia variedad de cánceres humanos, ya sea directa o indirectamente (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). Por ejemplo, la subunidad p110α se amplifica en

algunos tumores como los del ovario (Shayesteh et al., Nature Genetics, 1999, 21:99-102) y el cuello uterino (Ma et al., Oncogene, 2000, 19:2739- 2744). Las mutaciones activadoras dentro del sitio catalítico de p110α se han asociado con otros tumores diversos, como los de la región colorrectal y de la mama y el pulmón (Samuels et al., Science, 2004, 304, 554). Las mutaciones relacionadas con el tumor en p85α también se han identificado en cánceres como los de ovario y colon (Philp et al., Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429).

La PI 3 quinasa-β juega un papel crítico en la función de las células B y se ha demostrado que es un mediador de la señalización de supervivencia en un intervalo de malignidades de células B. Esto incluye, pero puede no limitarse a, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), linfoma folicular, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y linfoma de células del manto (Ikeda et al., Blood, 2010, 116, 1460-1468; Herman et al., Blood, 2010, 116, 2078-2088; Lannutti et al., Blood, 2011, 117, 591-594; Hoellenriegel et al., Blood, 2011, 118, 3603-3612). Además de los efectos directos, se cree que la activación de la PI 3-quinasa de clase Ia contribuye a los eventos tumorigénicos que ocurren corriente arriba en las vías de señalización, por ejemplo, a través de la activación dependiente de ligando o la activación independiente de ligando de tirosina quinasas receptoras, sistemas GPCR o integrinas (Vara et al., Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Ejemplos de tales vías de señalización corriente arriba incluyen la sobreexpresión del receptor tirosina quinasa Erb2 en una variedad de tumores que conducen a la activación de las vías mediadas por PI 3-quinasa (Harari et al., Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) y sobreexpresión del oncogén Ras (Kauffmann-Zeh et al., Nature, 1997, 385, 544-548). Además, las PI 3-quinasas de clase Ia pueden contribuir indirectamente a la tumorigénesis causada por diversos eventos de señalización corriente abajo. Por ejemplo, la pérdida del efecto de la fosfatasa supresora de tumor PTEN que cataliza la conversión de PI(3,4,5)P3 de nuevo a PI(4,5)P2 se asocia con una gama muy amplia de tumores mediante la desregulación de producción de PI(3,4,5)P3 mediada por PI 3-quinasa (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Además, se cree que el aumento de los efectos de otros eventos de señalización mediados por PI 3-quinasa contribuye a una variedad de cánceres, por ejemplo, mediante la activación de AKT (Nicholson and Anderson, Cellular Signaling, 2002, 14, 381-395).

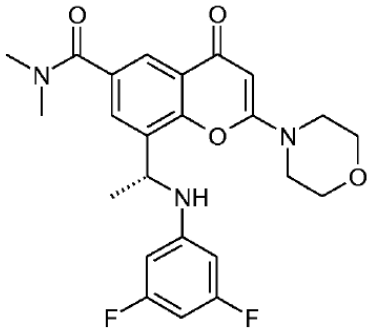
Además de un papel en la mediación de la señalización proliferativa y de supervivencia en las células tumorales, también hay buena evidencia de que las enzimas PI 3-quinasas de clase Ia también contribuirán a la tumorigénesis a través de su función en las células estromales asociadas al tumor. Por ejemplo, se sabe que la señalización de PI 3-quinasa juega un papel importante en la mediación de eventos angiogénicos en células endoteliales en respuesta a factores pro-angiogénicos como VEGF (Abid et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). Como las enzimas PI 3-quinasas de Clase I también están involucradas en la motilidad y la migración (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), los inhibidores de PI 3-quinasas deberían proporcionar un beneficio terapéutico mediante la inhibición de la invasión de células tumorales y metástasis.

Además, las enzimas PI 3-quinasas de clase I juegan un papel importante en la regulación de las células inmunes con actividad de PI 3-quinasas que contribuyen a los efectos pro tumorigénicos de las células inflamatorias (Coussens and Werb, Nature, 2002, 420, 860-867).

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de las enzimas PI 3-quinasas de clase I deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento de las diversas formas de la enfermedad de cáncer que comprenden tumores sólidos como carcinomas y sarcomas y leucemias y malignidades linfoides. En particular, los inhibidores de las enzimas PI 3-quinasas de clase I deben ser de valor terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer bronquioalveolar) y próstata, y de cáncer del conducto biliar, hueso, vejiga, cerebro, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias (incluyendo leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia mielógena crónica), mieloma múltiple y linfomas (incluidos los linfomas no Hodgkin como el linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular y linfoma de células del manto).

En general, los investigadores han explorado los papeles fisiológicos y patológicos de la familia de enzimas PI 3-quinasas utilizando los inhibidores de PI 3-quinasas mencionados anteriormente LY294002 y wortmannin. Aunque el uso de esos compuestos puede sugerir un papel para PI 3-quinasa en un evento celular, no son lo suficientemente selectivos dentro de la familia de PI 3-quinasa para permitir la disección de los papeles individuales de los miembros de la familia. Por esta razón, los inhibidores farmacéuticos de PI 3-quinasa más potentes y selectivos serían útiles para permitir una comprensión más completa de la función de PI 3-quinasa y proporcionar agentes terapéuticos útiles.

El compuesto [I] es un inhibidor selectivo de la fosfoinositida (PI) 3-quinasa β que se divulga entre muchos otros ejemplos en la publicación de solicitud internacional de patente número WO2011/051704. El compuesto [I] tiene la siguiente estructura:



Compuesto [I]

En el documento WO2011/051704 se afirma que los compuestos divulgados en el mismo "pueden aplicarse como una terapia única o pueden implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia". El documento WO2011/051704 enumera a continuación muchos agentes antitumorales potenciales para su uso en dicha quimioterapia.

Ahora se ha descubierto que el uso del Compuesto [I] en combinación con docetaxel sorprendentemente proporciona un efecto sinérgico y, por lo tanto, puede proporcionar un método mejorado para tratar el cáncer en comparación con el uso ya sea del Compuesto [I] o docetaxel solo.

Se puede considerar que un tratamiento de combinación proporciona un efecto sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior, como es medido, por ejemplo, por el alcance de la respuesta, la rata de respuesta, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o el período de supervivencia, al que se puede lograr con la dosificación de uno u otro de los componentes del tratamiento de combinación en su dosis convencional. Por ejemplo, el efecto del tratamiento de combinación es sinérgico si el uso de la combinación es superior al efecto alcanzable con el Compuesto [I] o uno de los compañeros de combinación especificados, cuando se usa solo. En particular, el efecto del tratamiento combinado es sinérgico si se puede mantener la eficacia durante el tratamiento de combinación con una dosis más baja de uno o más de los compañeros de combinación que la requerida para el tratamiento de monoterapia correspondiente. Además, el efecto del tratamiento de combinación es sinérgico si se obtiene un efecto beneficioso en un grupo de pacientes que no responde (o responde pobremente) al Compuesto [I] o uno de los compañeros de combinación especificados, cuando se usa solo.

También se puede considerar que un tratamiento de combinación proporciona un efecto sinérgico si uno o ambos componentes pueden dosificarse con menos frecuencia que el programa de dosificación utilizado para la dosificación convencional de cada componente cuando se usa solo, sin afectar negativamente el efecto beneficioso logrado de otro modo por el uso de cantidades convencionales de un agente usado solo. En particular, se considera que la sinergia está presente si la frecuencia de dosificación del Compuesto [I] y/o un compañero de combinación específico puede reducirse en relación con lo que de otro modo sería convencional/requerido cuando se usa solo uno de los compañeros de combinación, sin perjuicio de uno o más factores tales como: extensión de la respuesta, la rata de respuesta, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y los datos de supervivencia y, en particular, sin perjudicar la duración de la respuesta. Disminuir la cantidad y frecuencia de dosificación para un compuesto particular puede conducir a menor número de efectos secundarios y/o menos problemáticos que los que ocurren cuando se usan la programación/dosis convencionales.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona una combinación que comprende el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y docetaxel, para su uso en el tratamiento del cáncer, como se define en la reivindicación 1.

Una sal farmacéuticamente aceptable es, por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético.

Aquí, cuando se usa el término "combinación", debe entenderse que esto puede referirse a la administración simultánea, separada o secuencial de los componentes de la combinación.

En una realización, "combinación" se refiere a la administración simultánea de los componentes de la combinación.

En una realización, "combinación" se refiere a la administración separada de los componentes de la combinación.

En una realización, "combinación" se refiere a la administración secuencial de los componentes de la combinación.

Como se muestra de aquí en adelante, existen beneficios al combinar el Compuesto [I] con docetaxel en los modelos de xenoinjerto PC3 y HCC70. Además, como también se muestra aquí, la dosificación intermitente del Compuesto [I] en combinación con docetaxel tiene una efectividad similar en la regulación del tamaño del tumor que la dosificación continua del Compuesto [I] en combinación con docetaxel. En particular, la dosificación intermitente del Compuesto [I] después de una sola dosis de docetaxel tiene una efectividad similar en la regulación del tamaño del tumor que la dosificación continua del Compuesto [I] en combinación con docetaxel.

Por lo tanto, se proporciona una combinación que comprende el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y docetaxel para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dosifica de manera intermitente.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende la dosificación intermitente del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1.

Para evitar dudas, la dosificación intermitente del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo significa que en un ciclo de dosificación dado habrá uno o más días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días) donde no se administra el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Puede ser ventajoso, dentro de un ciclo de dosificación dado, administrar un componente específico de la combinación antes que el otro, es decir, dosis secuencial.

Por lo tanto, en una realización, el ciclo de dosificación comprende la administración secuencial del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo antes de la administración de docetaxel.

En otra realización, el ciclo de dosificación comprende la administración secuencial de docetaxel antes de la administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación implica solo una dosis única de docetaxel.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende la administración secuencial de docetaxel solo dentro de los 2 días previos a la primera administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de un ciclo de dosificación.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende la administración secuencial de docetaxel solo dentro de las 24 horas previas a la primera administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de un ciclo de dosificación.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende la administración secuencial de t docetaxel solo dentro de las 12 horas previas a la primera administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de un ciclo de dosificación.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende la administración secuencial de docetaxel solo dentro de las 6 horas previas a la primera administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de un ciclo de dosificación.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende la administración secuencial de docetaxel solo dentro de las 3 horas previas a la primera administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de un ciclo de dosificación.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende la administración secuencial de docetaxel solo dentro de las 1.5 horas previas a la primera administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de un ciclo de dosificación.

Para evitar dudas "dentro de las x horas previas a la primera administración del Compuesto" significa cualquier momento hasta x horas antes de la primera dosificación del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro de un ciclo de dosificación dado, e incluye una dosificación sustancialmente simultánea de docetaxel con la primera dosificación del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de un ciclo de dosificación dado.

En una realización, el ciclo de dosificación es de 8 a 29 días de duración.

En una realización, el ciclo de dosificación es de 15 a 29 días de duración.

En una realización, el ciclo de dosificación es de 15 a 22 días de duración.

En una realización, el ciclo de dosificación es de 22 a 29 días de duración.

En una realización, el ciclo de dosificación es de 8 a 22 días de duración.

En una realización, el ciclo de dosificación es de 8 a 15 días de duración.

En una realización, el ciclo de dosificación es de 29 días de duración.

En una realización, el ciclo de dosificación es de 22 días de duración.

En una realización, el ciclo de dosificación es de 15 días de duración.

En una realización, el ciclo de dosificación es de 8 días de duración.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se dosifica durante al menos un período (por ejemplo, 1, 2 o 3 períodos) de 3-5 días consecutivos (por ejemplo, 3, 4 o 5 días), período o períodos que son seguidos inmediatamente por un período adicional de al menos un día (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5 días consecutivos) donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende al menos un período de 7 días, en cuyo período el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dosifica solo durante 3-5 días consecutivos.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende un período de 7 días en el que el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo se dosifica durante 3-5 días consecutivos.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende dos períodos de 7 días en los que el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo se dosifica durante 3-5 días consecutivos.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende tres períodos de 7 días en los que el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo se dosifica durante 3-5 días consecutivos.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se dosifica durante al menos un período de 5 días consecutivos inmediatamente seguido de un período adicional de 2 días consecutivos donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se dosifica durante al menos un período de 4 días consecutivos seguido inmediatamente por un período adicional de 3 días consecutivos donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se dosifica durante al menos un período de 3 días consecutivos inmediatamente seguido de un período adicional de 4 días consecutivos donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 29 días y comprende cuatro períodos de 7 días, cada uno de los cuales consiste en 5 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido de 2 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 29 días y comprende cuatro períodos de 7 días, cada uno de los cuales consiste en 4 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 3 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 29 días y comprende cuatro períodos de 7 días, cada uno de los cuales consiste en 3 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 4 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 22 días y comprende tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales consiste en 5 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 2 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 22 días y comprende tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales consiste en 4 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 3 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 22 días y comprende tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales consiste en 3 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 4 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 15 días y comprende dos períodos de 7 días, cada uno de los cuales consiste en 5 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 2 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 15 días y comprende dos períodos de 7 días, cada uno de los cuales consiste en 4 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 3 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 15 días y comprende dos períodos de 7 días, cada uno de los cuales consiste en 3 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 4 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 8 días y comprende un período de 7 días que consiste en 5 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 2 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 8 días y comprende un período de 7 días que consiste en 4 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 3 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 8 días y comprende un período de 7 días que consiste en 3 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 4 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 8 a 29 días y comprende una única administración de docetaxel dentro de las 24 horas previas a la primera administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido de una dosificación intermitente del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 15-29 días y comprende la administración del docetaxel dentro de las 24 horas previas a la primera administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido de una dosificación intermitente del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en períodos de 7 días que consisten en 5 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 2 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 15-29 días y comprende la administración del docetaxel dentro de las 24 horas previas a la primera administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido de una dosificación intermitente del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en períodos de 7 días que consisten en 4 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 3 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación tiene una duración de 15 a 29 días y comprende la administración del docetaxel dentro de las 24 horas previas a la primera administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido de una dosificación intermitente del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en períodos de 7 días que consisten en 3 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 4 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende las siguientes etapas:

a) Día 1: Administración de docetaxel;
b) Días 2-6: Administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
c) Días 7-8: Ninguna dosificación del Compuesto [I] o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de docetaxel;
d) Días 9-13: Administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
e) Días 14-15: Ninguna dosificación del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de docetaxel;
f) Días 16-20: Administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
g) Días 21-22: Ninguna dosificación del Compuesto [I] o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de docetaxel.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende las siguientes etapas:

a) Día 1: Administración de docetaxel;
b) Días 2-5: Administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
c) Días 6-8: Ninguna dosificación del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de docetaxel;
d) Días 9-12: Administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
e) Días 13-15: Ninguna dosificación del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de docetaxel;
f) Días 16-19: Administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
g) Días 20-22: Ninguna dosificación del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o docetaxel.

En una realización, el ciclo de dosificación comprende las siguientes etapas:

a) Día 1: Administración de docetaxel;
b) Días 2-4: Administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
c) Días 5-8: Ninguna dosificación del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de docetaxel;
d) Días 9-11: Administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
e) Días 12-15: Ninguna dosificación del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o docetaxel;
f) Días 16-18: Administración del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
g) Días 19-22: Ninguna dosificación del Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de docetaxel.

En una realización de la invención, el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día en los días de un ciclo de dosificación cuando se dosifica.

En una realización de la invención, el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra dos veces al día en los días de un ciclo de dosificación cuando se dosifica.

Para evitar dudas, los ciclos de dosificación pueden estar separados por varios días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días) donde no se administra ninguno de los componentes de la combinación activa.

En un aspecto donde se menciona el Compuesto [I], el Compuesto [I] es 8-[(1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil]-N, N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida.

En otro aspecto donde se menciona el Compuesto [I], el Compuesto [I] es una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[(1R)-1-(3,5-difluorofenilamino)etil]-N,N-dimetil-2-morfolino-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida.

En una realización de la invención, se proporciona una combinación que comprende el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y docetaxel, para usar en el tratamiento del cáncer, como se define en la reivindicación 1.

En una realización de la invención, se proporciona una combinación que comprende el Compuesto [I] y docetaxel, para usar en el tratamiento del cáncer, como se define en la reivindicación 1.

En una realización de la invención, se proporciona una combinación que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto [I] y docetaxel, para usar en el tratamiento del cáncer, como se define en la reivindicación 1.

Donde se indica el tratamiento de cáncer, debe entenderse que esto puede referirse a la prevención de metástasis y al tratamiento de metástasis, es decir, propagación del cáncer. Por lo tanto, la combinación de la presente invención podría usarse para tratar a un paciente que no tiene metástasis para evitar que ocurran, o para alargar el período de tiempo antes de que ocurran, y a un paciente que ya tiene metástasis para tratar las metástasis en sí. Además, el tratamiento del cáncer puede referirse al tratamiento de un tumor o tumores primarios establecidos y el desarrollo de tumor o tumores primarios.

Por lo tanto, en un aspecto, el tratamiento del cáncer se relaciona con la prevención de metástasis.

En otro aspecto de la invención, el tratamiento del cáncer se relaciona con el tratamiento de metástasis.

En otro aspecto de la invención, el tratamiento del cáncer se relaciona con el tratamiento de un tumor o tumores primarios establecidos o de tumor o tumores primarios en desarrollo.

Aquí, el tratamiento del cáncer puede referirse a la prevención del cáncer per se.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una combinación que comprende el Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de docetaxel para usar como se define en la reivindicación 1.

Puede ser conveniente o médicamente apropiado que un médico determine la dosificación exacta y la programación para el uso de un producto de combinación, de modo que los componentes activos del producto de combinación necesariamente no estén presentes juntos dentro de una única forma de dosificación en una dosis fija. Por lo tanto, un médico o farmacéutico puede preparar un medicamento de combinación que comprenda los productos activos de combinación en preparación para el uso de combinación simultánea, separada o secuencial en medicina, por ejemplo para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente, como el humano.

Donde se hace referencia al cáncer, puede referirse a cáncer de esófago, mieloma, cáncer hepatocelular, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, tumor de Ewings, neuroblastoma, sarcoma de kaposis, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón: cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cerebral, cáncer renal, linfoma y leucemia.

En una realización, el cáncer es cáncer de próstata.

En una realización, el cáncer es cáncer pancreático.

En una realización, el cáncer es cáncer de próstata resistente a la castración.

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas.

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón de células escamosas no pequeñas.

En una realización, el cáncer es cáncer colorrectal.

En una realización, el cáncer es cáncer de ovario.

En una realización, el cáncer es cáncer de mama.

En una realización, el cáncer es cáncer de mama triple negativo.

En una realización, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer de mama.

En una realización, el cáncer es cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de pulmón de células escamosas no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer pancreático o cáncer de mama triple negativo.

En una realización, el cáncer es cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de pulmón escamoso de células no pequeñas o cáncer de mama triple negativo.

En una realización, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, melanoma, cáncer cervical o cáncer renal.

En una realización, el cáncer es cáncer de endometrio, hígado, estómago, tiroides, rectal o cáncer cerebral.

En una realización, el cáncer es cáncer que es deficiente en el gen PTEN.

En otra realización, el cáncer está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer produce metástasis en el hueso.

En una realización de la invención, particularmente el cáncer está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer produce metástasis en la piel.

En una realización de la invención, particularmente el cáncer está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer produce metástasis linfáticas.

En una realización de la invención, el cáncer está en un estado no metastásico.

En cualquier realización aquí descrita, el docetaxel se puede dosificar a 50-140 mg/m^2 de área corporal del animal en el día o días cuando se dosifica, por ejemplo, 60-120 mg/m^2 de área corporal del animal, o por ejemplo 65-110 mg/m^2 de área corporal del animal. En cualquier realización aquí descrita, el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede dosificar a 10-50 mg/kg dos veces al día en los días en que se dosifica. La persona experimentada entiende que si se usa una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto [I], el contenido del Compuesto [I] de la dosis es inferior al 100 % y la masa real de la sal que se dosifica será mayor que la mencionada anteriormente de 10-50 mg/kg dos veces al día, dependiendo de la masa del contraión utilizado para hacer la sal en particular, y la estequiometría de la sal. Las dosis reales que se utilizarán para un paciente determinado deben ser determinadas por un médico debidamente calificado.

La dosificación de cada uno de los fármacos y sus proporciones deben estar compuestas para que se cumplan los mejores efectos posibles del tratamiento, según lo definido por las pautas nacionales e internacionales (que se revisan y redefinen periódicamente).

Detalles experimentales

El compuesto [I] puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO2011/051704, cuyos detalles relevantes se incorporan aquí como referencia.

Se implantaron subcutáneamente ratones hembra atímicos suizos nu/nu en el flanco izquierdo con 0.1 ml de células PC3 (1x10^6 células en medio sin suero de Iscove mezclado 50:50 con matrigel) o células HCC70 (1x10^6 células en medio sin suero RPMI mezclado 50:50 con matrigel). Una vez que los tumores alcanzaron ~200-500mm^3 de tamaño, los animales fueron asignados al azar a grupos de control y tratamiento.

El compuesto [I] en la forma de base libre se dosificó en presencia o ausencia de ABT (aminobenzotriazol). Para los grupos donde se administró ABT, el Compuesto [I] se formuló una vez a la semana solo en DMSO al 10%/TEG al

60%/WFI al 30% o en presencia de ABT a 10 mg/ml. Para la dosificación dos veces al día, el Compuesto [I] se codosificó con ABT a la hora 0, y luego se administró solo como formulación única a la hora 6-8. Para los grupos donde no se administró ABT, el Compuesto [I] se formuló una vez por semana como una suspensión en HPMC/Tween y se dosificó una o dos veces al día (0 y 6-8 horas).

Docetaxel (Taxotere™) se formuló fresco en solución salina fisiológica a 1.5 mg/ml y se dosificó como un solo bolus i.v. a una rata de 0.1 ml/10 g el día 0, 24 horas antes de la administración del Compuesto [I].

El volumen del tumor se calculó dos veces por semana a partir de mediciones bilaterales de calibre utilizando la fórmula (largo x ancho x ancho) x π/6. La inhibición del crecimiento desde el inicio del tratamiento se evaluó mediante la comparación del cambio geométrico medio en el volumen del tumor para el control y los grupos tratados. La significación estadística se evaluó mediante una prueba "t" de una cola.

Lista de Figuras

Figura 1: Dosificación continua a largo plazo del compuesto [I] formulado con ABT en combinación con docetaxel en un modelo de xenoinjerto PC3 de ratón.

Esta figura muestra el cambio en el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto PC3 (una línea celular de cáncer de próstata) de ratón durante un período de 42 días cuando se trata con:

i. Compuesto [I] solo a una dosis de 10 mg/Kg bid;
ii. Compuesto [I] solo a una dosis de 30 mg/kg bid;
iii. Docetaxel solo;
iv. Una combinación de Compuesto [I] a una dosis de 10 mg/Kg bid y docetaxel juntos; y
v. Una combinación de Compuesto [I] a una dosis de 30 mg/Kg bid y docetaxel juntos.
La Figura 1 muestra que el uso de la combinación del Compuesto [I] y docetaxel parece lograr una reducción tumoral adicional en comparación con el uso ya sea del Compuesto [I] o docetaxel solo.

Figura 2: Actividad antitumoral del compuesto [I] formulado en ausencia de ABT cuando se dosifica continuamente en combinación con docetaxel en un modelo de xenoinjerto HCC70 de ratón.

Esta figura muestra el cambio en el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto HCC70 (una línea celular de cáncer de mama) de ratón durante un período de 21 días cuando se trata con:

i. Compuesto [I] solo a una dosis de 25 mg/kg bid;
ii. Compuesto [I] solo a una dosis de 50 mg/kg bid;
iii. Docetaxel solo;
iv. Una combinación de Compuesto [I] a una dosis de 25 mg/Kg bid y docetaxel juntos; y
v. Una combinación de Compuesto [I] a una dosis de 50 mg/Kg bid y docetaxel juntos.
La Figura 2 muestra nuevamente que el uso del tratamiento de combinación parece lograr una reducción adicional del tumor sobre el uso del Compuesto [I] o docetaxel solo.

Figura 3: Actividad antitumoral del compuesto [I] de dosis alta intermitente formulado en ausencia de ABT cuando se dosifica en combinación con docetaxel en un modelo de xenoinjerto HCC70.

La figura 3 muestra el cambio en el volumen del tumor en un modelo de xenoinjerto HCC70 (una línea celular de cáncer de mama) de ratón durante un período de 23 días cuando se trata con:

i. Docetaxel solo;
ii. Compuesto [I] solo a una dosis de 100 mg/Kg bid, en donde el Compuesto [I] se administró durante 5 días consecutivos de un período de 7 días solamente, sin administrar agente en los 2 días restantes; y
iii. Una combinación de Compuesto [I] a una dosis de 100 mg/Kg bid y docetaxel juntos, en donde el Compuesto [I] se administró en 5 días consecutivos de un período de 7 días solamente, sin administrar agente en los 2 días restantes.
La Figura 3 muestra que incluso la dosificación intermitente del Compuesto [I] en combinación con una dosis única de docetaxel puede dar como resultado una actividad antitumoral adicional sostenida sobre ya sea docetaxel o el Compuesto [I] solo.

Figura 4: Actividad antitumoral del compuesto [I] de baja dosis intermitente formulado en la ausencia de ABT cuando se dosifica en combinación con docetaxel en un modelo de xenoinjerto HCC70.

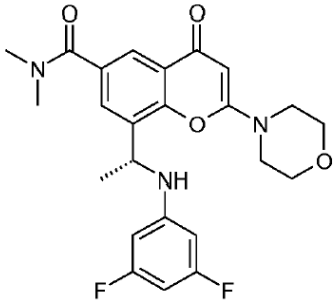
Esta figura muestra el cambio en el volumen tumoral en un modelo de xenoinjerto HCC70 (una línea celular de cáncer de mama) de ratón durante un período de 21 días cuando se trata con:

i. Docetaxel solo;
ii. Una combinación de Compuesto [I] a una dosis de 25 mg/Kg bid y docetaxel juntos, dosificados continuamente;
iii. Una combinación de Compuesto [I] a una dosis de 25 mg/Kg bid y docetaxel juntos, en donde el Compuesto [I] se administró en 5 días consecutivos de un período de 7 días solamente, sin administrar agente en los 2 días restantes.

iv. Una combinación de Compuesto [I] a una dosis de 25 mg/Kg bid y docetaxel juntos, en donde el Compuesto [I] se administró en 2 días consecutivos de un período de 7 días solamente, sin administrar agente en los 5 días restantes. La Figura 4 muestra que incluso la dosificación intermitente del Compuesto [I] a una dosis relativamente baja en combinación con una dosis única de docetaxel puede dar como resultado una actividad antitumoral adicional sostenida en comparación ya sea con docetaxel o el Compuesto [I] solo.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende el Compuesto [I]:



Compuesto [I]

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y docetaxel, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dosifica de manera intermitente, en donde dentro de un ciclo de dosificación dado, ningún Compuesto [I] o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días.

2. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y docetaxel se administran secuencialmente.

3. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y docetaxel se administran en un ciclo de dosificación de 8-29 días de duración.

4. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en donde el docetaxel se administra solo una vez en un ciclo de dosificación dado.

5. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en la reivindicación 4, en donde docetaxel se administra dentro de las 24 horas previas a la primera administración del Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un ciclo de dosificación dado.

6. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el ciclo de dosificación es de 15-29 días y comprende la administración de docetaxel dentro de las 24 horas previas a la primera administración del Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguida de una dosificación intermitente del Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en períodos de 7 días que consisten en 5 días en donde el Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dosifica seguido de 2 días en donde no se dosifica Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el ciclo de dosificación es de 15-29 días y comprende la administración de docetaxel dentro de las 24 horas previas a la primera administración del Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido de una dosificación intermitente del Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en períodos de 7 días que consisten en 4 días en donde el Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dosifica seguido de 3 días en los que no se dosifica Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el ciclo de dosificación tiene 8 días de duración y comprende un período de 7 días que consiste en 5 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 2 días en los que no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el ciclo de dosificación dura 8 días y comprende un período de 7 días que consiste en 4 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 3 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el ciclo de dosificación dura 8 días y comprende un período de 7 días que consiste en 3 días donde se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de 4 días donde no se dosifica el Compuesto [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde docetaxel se dosifica a 50-140 mg/m^2 de área de superficie del paciente en el día o días cuando se dosifica y el Compuesto [I], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dosifica a 0.1-200_mg/kg en los días en que se dosifica.

12. Una combinación para su uso en el tratamiento del cáncer como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de pulmón de células escamosas no pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer pancreático y cáncer de mama triple negativo.

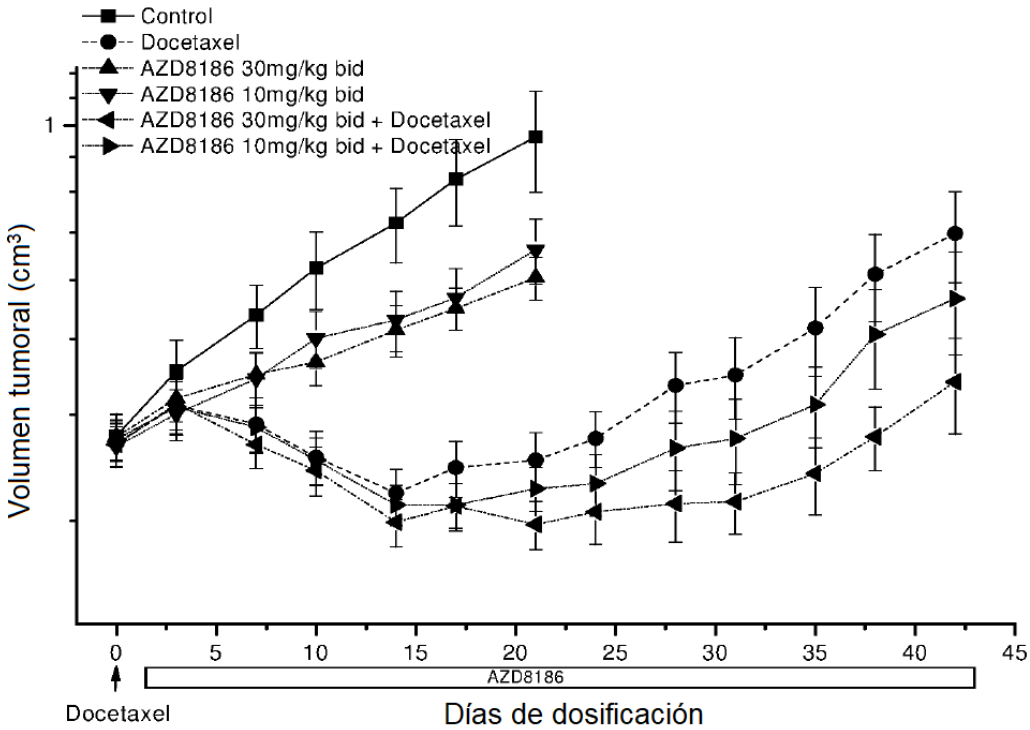

Control
Docetaxel
AZD8186 30mg/kg bid
AZD8186 10mg/kg bid
AZD8186 30mg/kg bid + Docetaxel
AZD8186 10mg/kg bid + Docetaxel
Volumen tumoral (cm³)
1
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
AZD8186
Docetaxel
Días de dosificación

Figura 1

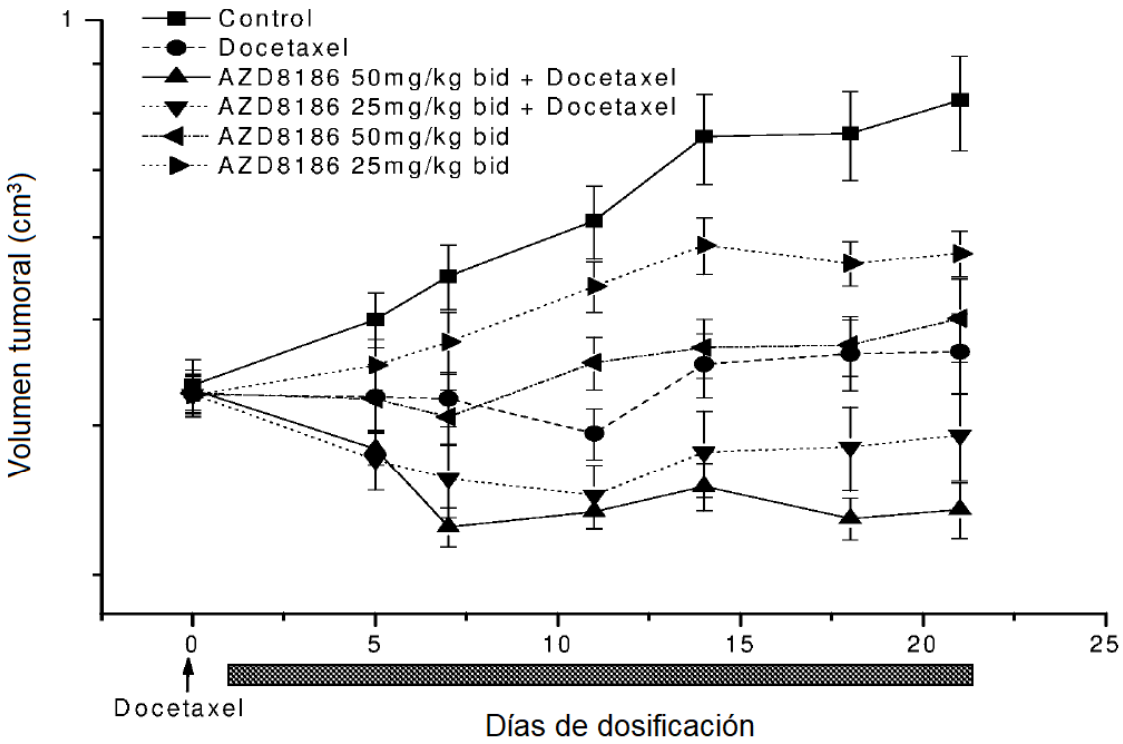

1
Control
Docetaxel
AZD8186 50mg/kg bid + Docetaxel
AZD8186 25mg/kg bid + Docetaxel
AZD8186 50mg/kg bid
AZD8186 25mg/kg bid
Volumen tumoral (cm³)
0
5
10
15
20
25
Docetaxel
Días de dosificación

Figura 2

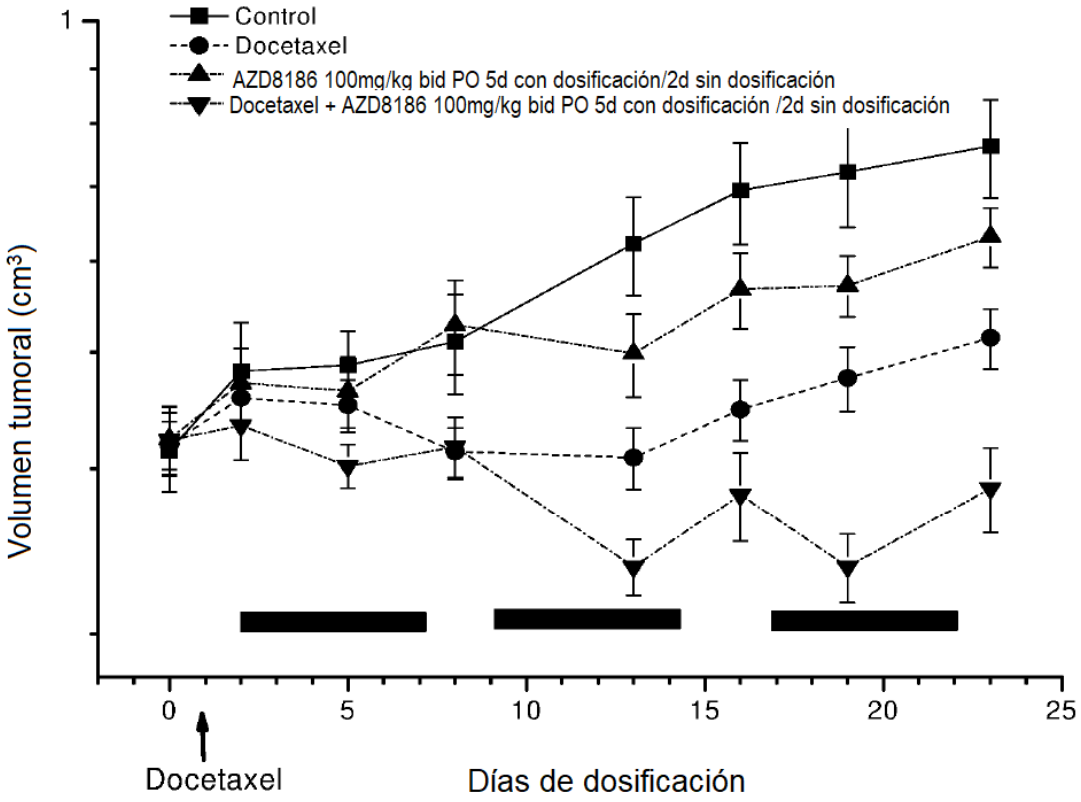

Control
Docetaxel
AZD8186 100mg/kg bid PO 5d con dosificación/2d sin dosificación
Docetaxel + AZD8186 100mg/kg bid PO 5d con dosificación /2d sin dosificación
Volumen tumoral (cm³)
1
0
5
10
15
20
25
Docetaxel
Días de dosificación

Figura 3

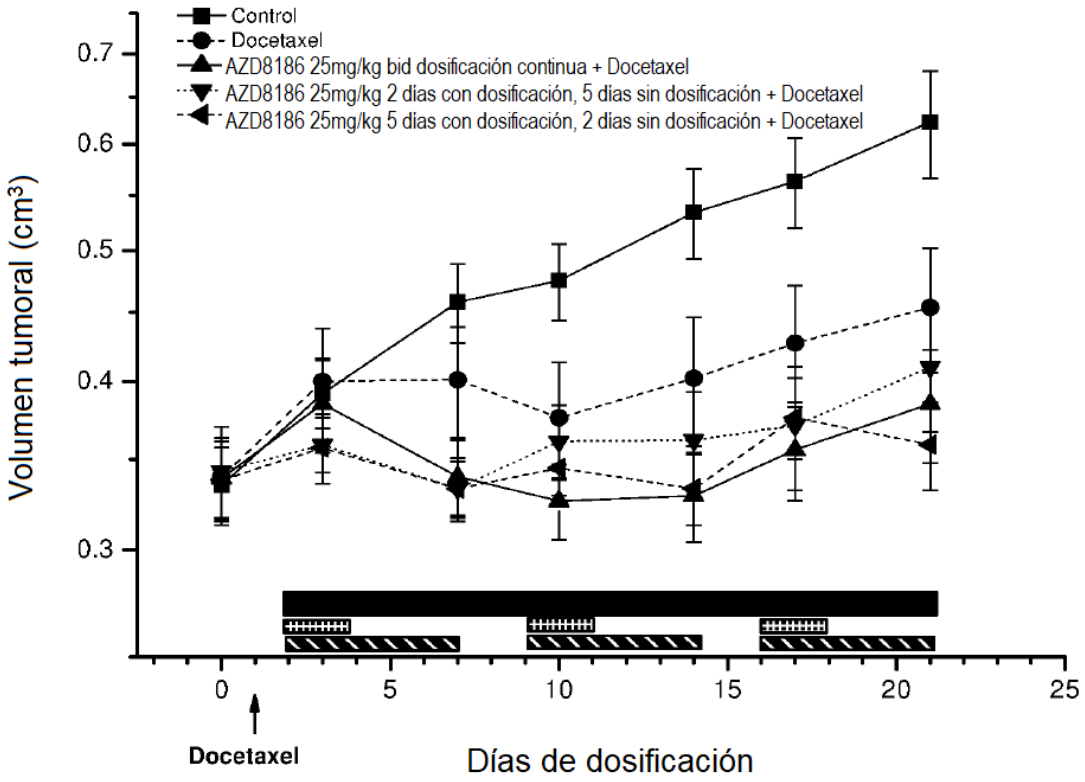

Control
Docetaxel
AZD8186 25mg/kg bid dosificación continua + Docetaxel
AZD8186 25mg/kg 2 dias con dosificación, 5 dias sin dosificación + Docetaxel
AZD8186 25mg/kg 5 dias con dosificación, 2 dias sin dosificación + Docetaxel
Volumen tumoral (cm³)
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0
5
10
15
20
25
Docetaxel
Días de dosificación

Figura 4