

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 884 064**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01) **A61K 31/585** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) **A61K 38/09** (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2017 PCT/CN2017/116413**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018 WO18108147**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2017 E 17881171 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.06.2021 EP 3527210**

54 Título: **Composición combinada que comprende un compuesto benzoheterocíclico y un modulador de la vía de los receptores androgénicos y usos de la misma**

30 Prioridad:

16.12.2016 CN 201611170723

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2021

73 Titular/es:

**KANGPU BIOPHARMACEUTICALS, LTD. (100.0%)
780 Cailun Road, Suite 818, Zhangjiang Hi-Tech
Park, Pudong New Area
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**GE, CHUANSHENG;
LIAO, BAISONG y
LEE, WEN-CHERNG**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 884 064 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

Composición combinada que comprende un compuesto benzoheterocíclico y un modulador de la vía de los receptores androgénicos y usos de la misma

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente China N° CN201611170723.1 presentada el 16 de diciembre de 2016.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a una combinación, una aplicación de la misma, a una composición farmacéutica y a un kit.

15 **Antecedentes de la invención** El cáncer de próstata es una neoplasia maligna común en el sistema reproductor masculino. Las estadísticas elaboradas por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud en 2012 mostraron que el número de pacientes con cáncer de próstata recientemente diagnosticados en el mundo fue de 1,1 millones en ese año, lo que representa aproximadamente el 15% del número total de nuevos casos de cáncer, lo que lo convierte en el segundo cáncer más común en hombres en todo el mundo. En los Estados Unidos, la incidencia del cáncer de próstata ocupa el primer lugar en todas las neoplasias malignas, con la segunda tasa de mortalidad más alta, solo superada por el cáncer de pulmón. Aunque la incidencia del cáncer de próstata en China es mucho menor que en los países occidentales, ha mostrado una tendencia de crecimiento significativa en los últimos años y ocupa el primer lugar entre los tumores urológicos masculinos, y la mayoría de los cánceres de próstata se diagnosticaron en la fase terminal.

25 El crecimiento de las células del cáncer de próstata requiere el apoyo de andrógenos, incluida la testosterona. Por lo tanto, las estrategias de tratamiento fijadas como objetivo para el cáncer de próstata se centran principalmente en la síntesis de andrógenos y la unión al receptor androgénico de los mismos. Por ejemplo, Enzalutamida, un fármaco contra el cáncer de próstata comercializado por la FDA de EE.UU. en agosto de 2012, es un antagonista del receptor de androgénico de moléculas pequeñas, que finalmente inhibe la vía de los receptores androgénicos mediante la inhibición competitiva de la unión del andrógeno a su receptor, logrando con ello el efecto de tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración.

35 Enzalutamida también muestra algunos efectos secundarios en estudios clínicos, tales como debilidad o fatiga, lumbago, diarrea, dolor en las articulaciones, sofocos, hinchazón de los tejidos, dolor musculoesquelético, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, mareos, compresión de la médula espinal y síndrome de cauda equina, debilidad muscular, discoimesis, infección del tracto respiratorio inferior, hematuria, hormigueo, ansiedad e hipertensión, etc.

40 Para el tratamiento del cáncer, la combinación de fármacos se utiliza a menudo en la práctica clínica para mejorar el efecto del tratamiento, por ejemplo, la combinación de docetaxel y prednisona para uso en el tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, personas se han enfrentado a grandes contratiempos al explorar nuevos regímenes combinados. Uno de los ejemplos típicos es que aunque la combinación de docetaxel y prednisona puede tratar el cáncer de próstata (Tannock et al. N. Eng. J. Med. (2004), 351, 1502-1512), el régimen de combinación de docetaxel, prednisona y lenalidomida fracasó en un ensayo clínico de Fase III en el que participaron más de 1000 pacientes con cáncer de próstata (Petrylak et al. Lancet Oncol. (2015) 16-4, 417-425). También debe tenerse en cuenta que los resultados de varios estudios clínicos de fase II también indicaron que la eficacia clínica de lenalidomida sola en el tratamiento del cáncer de próstata no fue satisfactoria (Xing et al. Asian Pac. J. Cancer Prev. (2015) 16- 9, 3969-3972). Por lo tanto, se ha convertido en un problema técnico urgente a resolver en la técnica explorar regímenes de combinación de fármacos contra el cáncer de próstata (incluyendo, por ejemplo, Enzalutamida) para mejorar la eficacia y reducir los efectos tóxicos y secundarios. El documento WO 2016065980 A1 describe un derivado de isoindolina que puede regular la producción o actividad de citoquinas inmunológicas, tratando así eficazmente el cáncer y la enfermedad inflamatoria. El documento CN 102822165 A describe compuestos de 4'-arilmetoxi isoindolina. Los compuestos son derivados de hidroxil talidomida que es eficaz contra el cáncer. El documento WO 02/059106 A1 describe compuestos de isoindol-imida que son potentes inhibidores de la producción de TNF-alfa en mamíferos, que son útiles para tratar o prevenir enfermedades o trastornos, por ejemplo, cánceres; cardiopatía; osteoporosis; y enfermedades genéticas, inflamatorias, alérgicas; y autoinmunes.

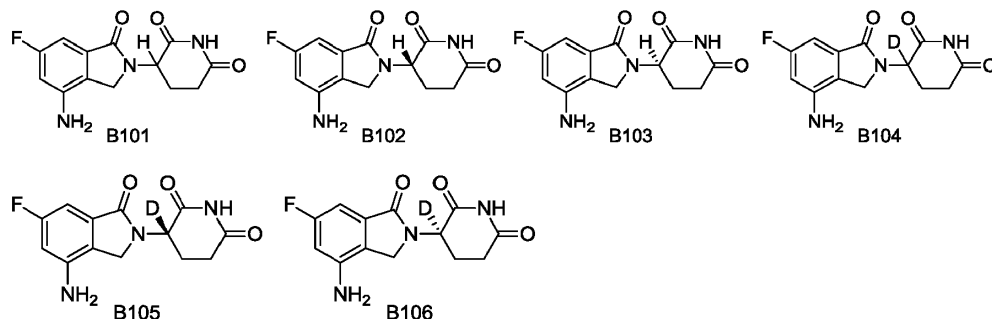
Contenido de la presente invención

60 El problema técnico a resolver en la presente invención es mejorar la eficacia de los presentes fármacos contra el cáncer de próstata para lograr mejores efectos de aplicación clínica. La presente invención proporciona una combinación, una aplicación de la misma, una composición farmacéutica y un kit. La combinación, la composición farmacéutica y el kit de la presente invención pueden inhibir el crecimiento de células de cáncer de próstata de forma más eficaz.

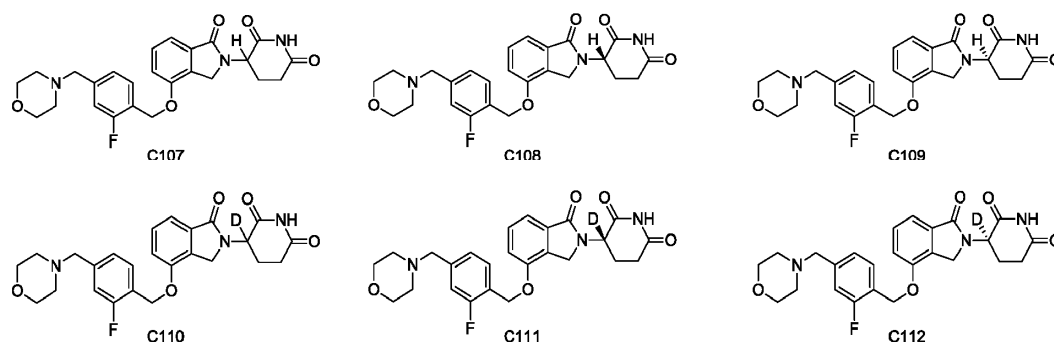
65

En un primer aspecto, la invención se refiere a combinaciones que comprenden (i) uno o más de un compuesto benzoheterocíclico, una sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico de las mismas farmacéuticamente aceptables y (ii) un modulador de la vía de los receptores androgénicos, en donde el compuesto benzoheterocíclico es uno cualquiera de los siguientes compuestos:

5



10

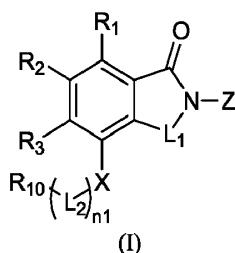


15

y en donde el modulador de la vía de los receptores androgénicos se selecciona de uno o más de Enzalutamida, ARN-509, Abiraterona, acetato de Abiraterona, Galeterona y ODM-201.

20

La presente divulgación, además, proporciona una combinación, que comprende uno o más del compuesto benzoheterocíclico de fórmula (I), la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico de la misma farmacéuticamente aceptables y el modulador de la vía de los receptores androgénicos; todas las combinaciones no citadas en las reivindicaciones no son parte de la invención.



25

en la fórmula (I), n1 es 0 o 1;

L1 y L2 son, independientemente, CH2, CHD o CD2;

X es NH, ND u O;

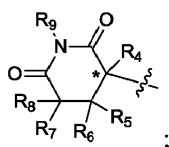
30

R1 y R3 son, independientemente, H o D;

R2 es H, D o halógeno;

35

Z es



en donde R₄ es H, D, CH₃, CH₂D, CHD₂ o CD₃; R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son, independientemente, H o D; el carbono marcado con * es un centro asimétrico;

5 R₁₀ es H, D o



10 en donde R₁' R₂', R₃' y R₄' son, independientemente, H, D, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₂) sustituido o no sustituido, alcoxi (C₁-C₁₂) sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) o heterocicloalquilo (C₂-C₂₀ deuterado);

15 el sustituyente en el alcoxi (C₁-C₁₂) sustituido es uno o más de los siguientes grupos: D, halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₁₂), heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) y heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) sustituido con alquilo (C₁-C₁₂);

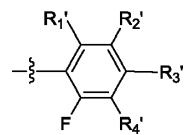
el sustituyente en el alquilo (C₁-C₁₂) sustituido es uno o más de los siguientes grupos: D, heterocicloalquilo (C₂-C₂₀), heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) deuterado, heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) sustituido con alquilo (C₁-C₁₂) y heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) sustituido con alquilo (C₁-C₁₂) deuterado;

20 cuando hay una pluralidad de sustituyentes en el alquilo (C₁-C₁₂) sustituido o el alcoxi (C₁-C₁₂) sustituido, los sustituyentes son los mismos o diferentes;

25 en cada uno de los grupos anteriores, el heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) al que se alude en el heterocicloalquilo (C₂-C₂₀), heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) deuterado, heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) sustituido con alquilo (C₁-C₁₂) y heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) sustituido con alquilo (C₁-C₁₂) deuterado es independientemente un heterocicloalquilo (C₂-C₂₀), en el que el heteroátomo es uno o más de O, N y S;

en la fórmula general (I), cuando n₁ es 0, X es NH o ND, R₁₀ es H o D, entonces R₂ es F;

30 en la fórmula general (I), cuando n₁ es 1, entonces R₁₀ es



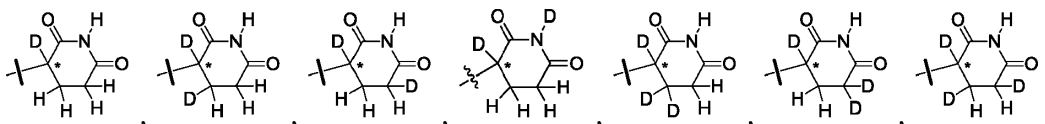
35 D representa hidrógeno enriquecido en deuterio y H representa hidrógeno no enriquecido en deuterio;

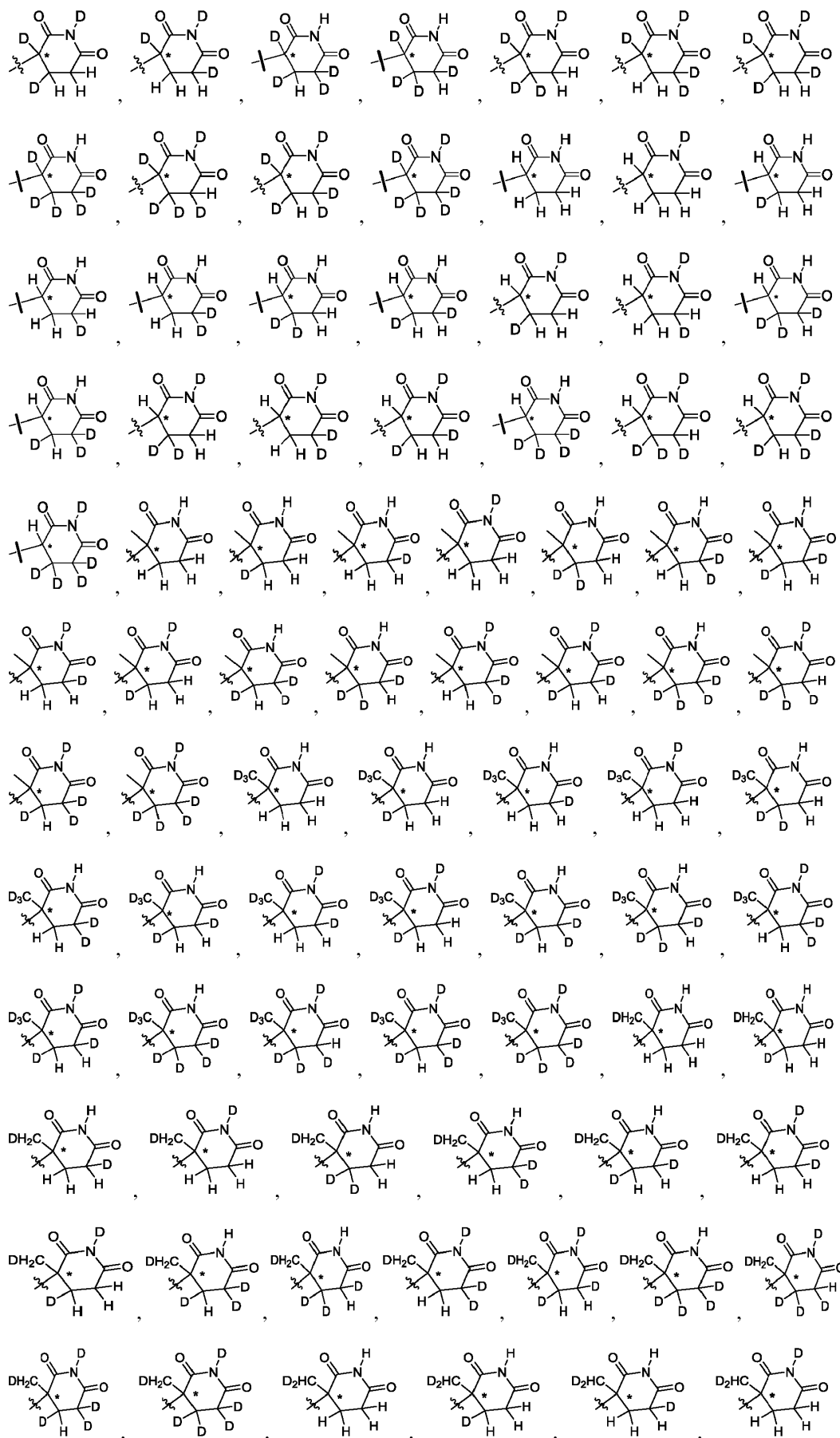
40 el modulador de la vía de los receptores androgénicos es uno o más de Enzalutamida, ARN-509, ODM-201, VT-464, Orteronel, EPI-001, Andarina, RD162, BMS-641988, CH5137291, Flutamida, Hidroxi flutamida, RU58642, LG120907, LG105, Galeterona, Espironolactona, MK-2866, AZD3514, acetato de Ciproterona, ORM-15341, Bicalutamida, Nilutamida, Degarelix, acetato de Goserelin, acetato de Leuprolida, Abiraterona y acetato de Abiraterona;

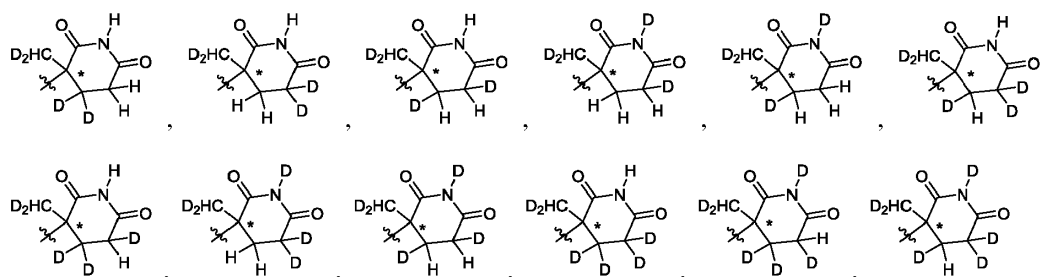
45 cuando el modulador de la vía de los receptores androgénicos se selecciona de uno de los compuestos anteriores, el modulador de la vía de los receptores androgénicos no es Bicalutamida, Nilutamida, acetato de Leuprolida, acetato de Ciproterona o Espironolactona.

En la fórmula (I), el centro asimétrico se refiere preferiblemente a carbono (S)-configurado, carbono (R)-configurado o racemato.

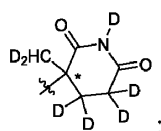
50 En la fórmula (I), Z es preferiblemente una cualquiera de las siguientes estructuras:



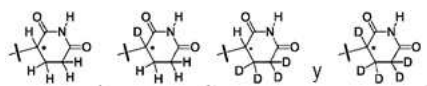




5 y

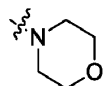


10 En algunas realizaciones de la divulgación, Z es más preferiblemente una cualquiera de las siguientes estructuras

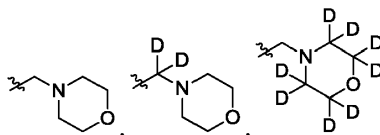


15 en donde, el carbono marcado con * es un centro asimétrico, y el centro asimétrico, H y D se definen como se describió arriba.

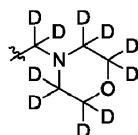
20 En la fórmula (I), preferiblemente el heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) al que se alude en el heterocicloalquilo (C₂-C₂₀), el heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) deuterado, el heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) sustituido con alquilo (C₁-C₁₂) o el heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) sustituido con alquilo (C₁-C₁₂) deuterado se refiere independientemente a un heterocicloalquilo (C₂-C₆), en donde el heteroátomo es N u O y el número de heteroátomos es 1-2. El heterocicloalquilo (C₂-C₆), en donde el heteroátomo es N u O y el número de heteroátomos es 1-2 es preferiblemente morfolinilo (p. ej.,).



25 En la fórmula (I), preferiblemente, el alquilo (C₁-C₁₂) al que se alude en el alquilo (C₁-C₁₂) sustituido o no sustituido, el heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) sustituido con alquilo (C₁-C₁₂) y el heterocicloalquilo (C₂-C₂₀) sustituido con alquilo (C₁-C₁₂) deuterado es independientemente un alquilo (C₁-C₄). El alquilo (C₁-C₄) es preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o butilo terciario. El alquilo (C₁-C₁₂) sustituido es preferiblemente

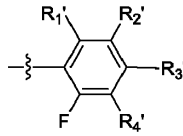


o



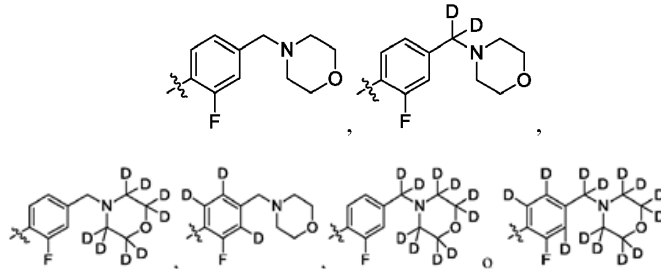
35 En la fórmula (I), preferiblemente, el «alcoxi (C₁-C₁₂)», al que se alude en el alcoxi (C₁-C₁₂) y el alcoxi (C₁-C₁₂) sustituido o no sustituido es independientemente un alcoxi (C₁-C₄); el alcoxi (C₁-C₄) es preferiblemente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi o terc.-butoxi. En la fórmula (I), el

40



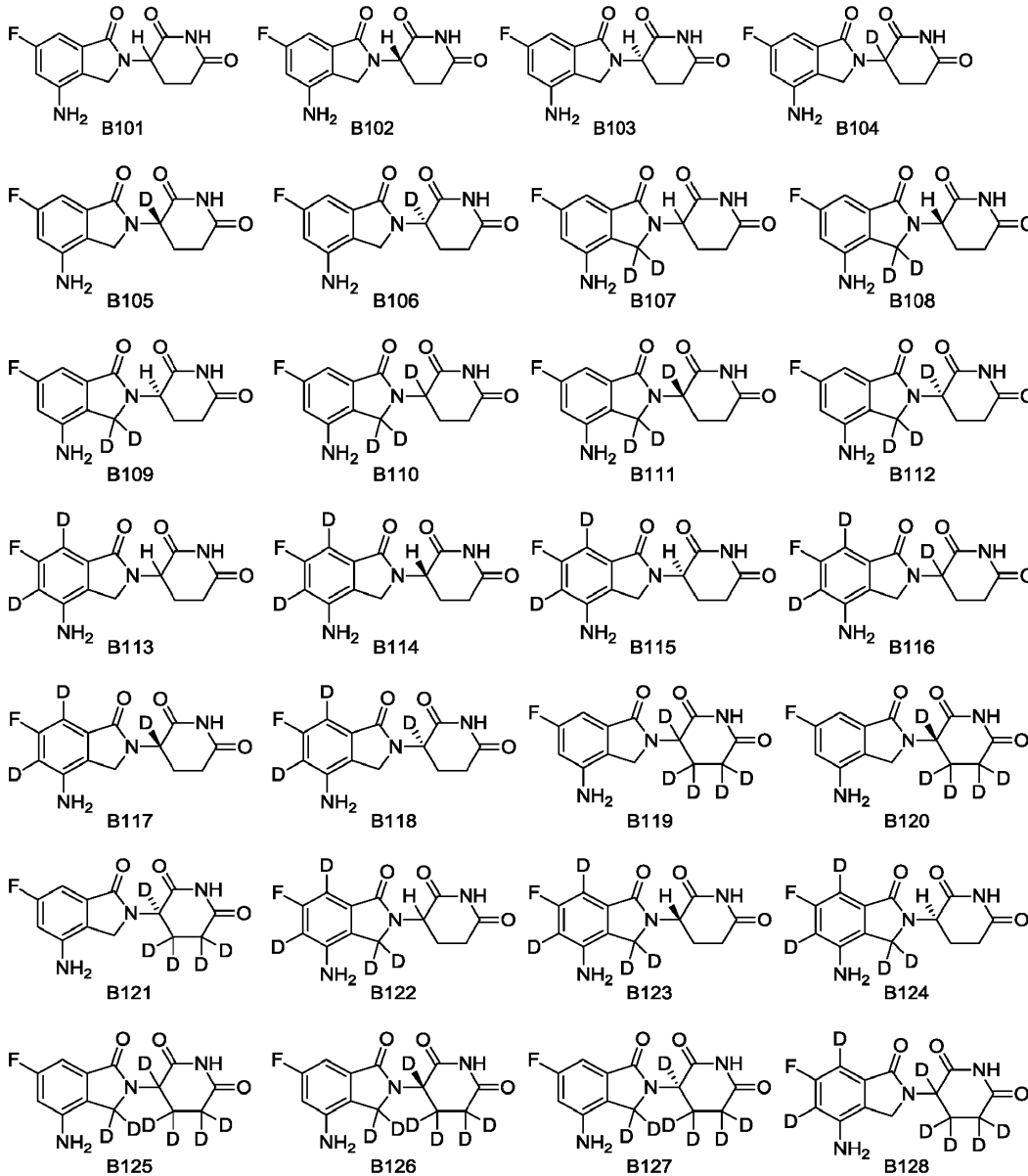
es preferiblemente

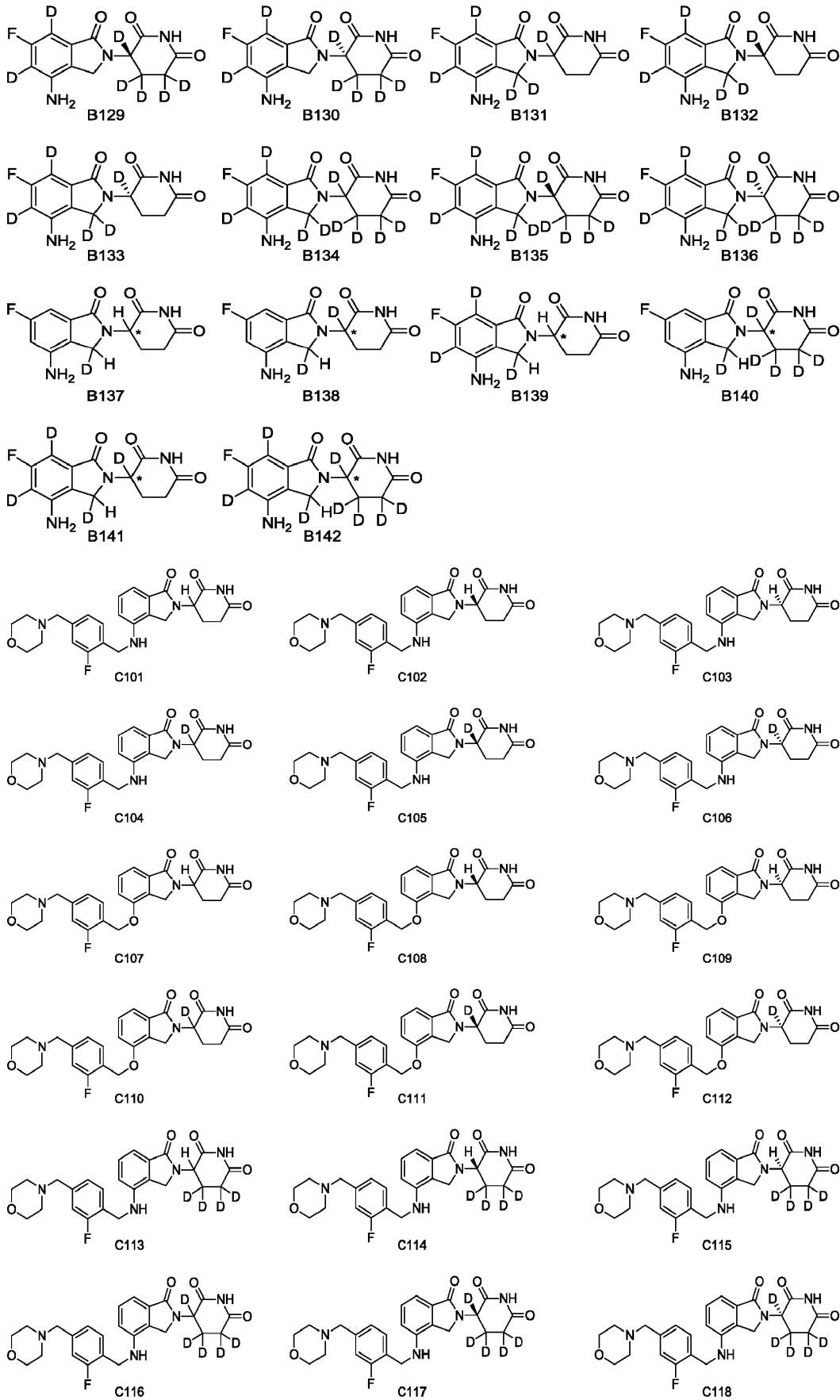
5

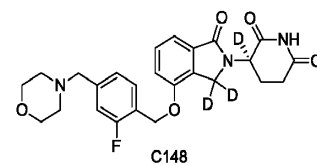
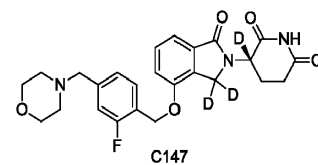
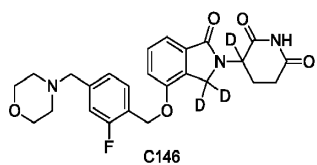
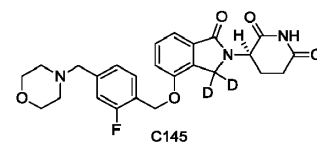
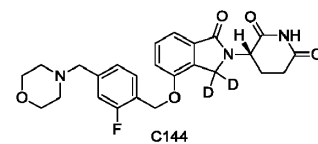
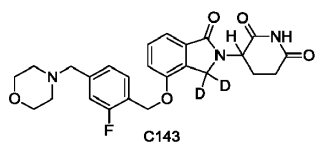
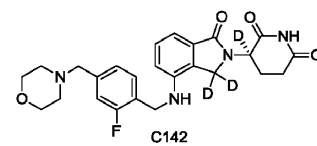
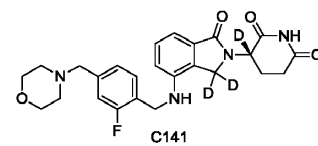
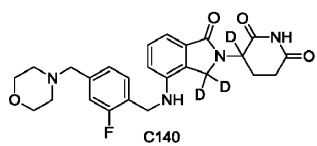
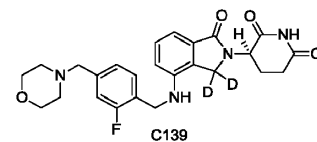
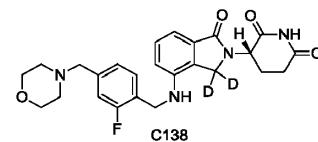
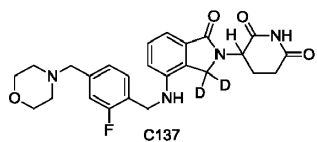
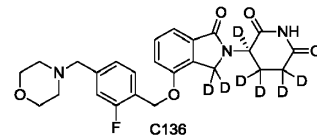
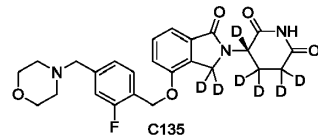
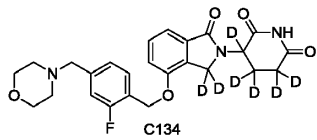
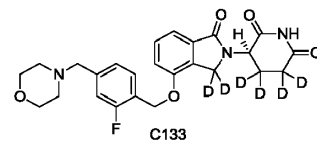
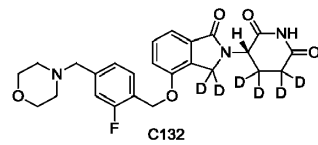
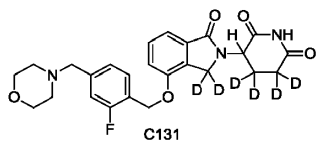
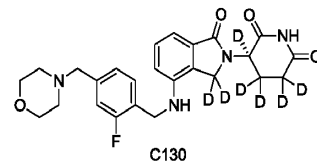
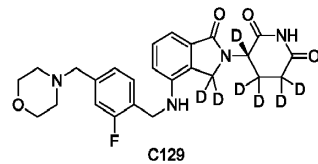
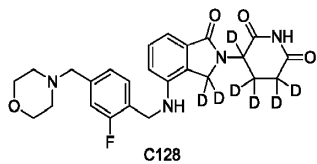
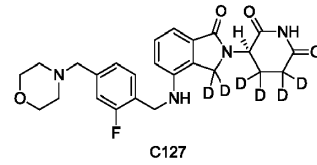
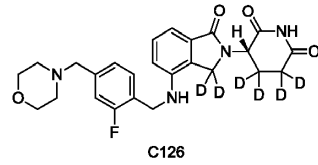
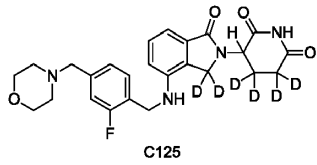
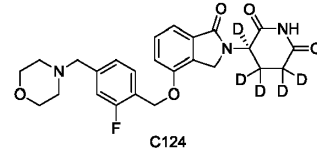
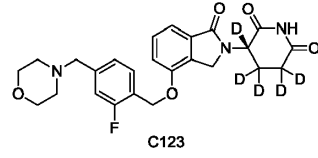
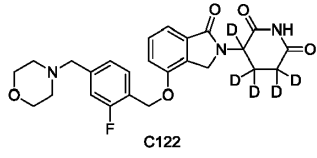
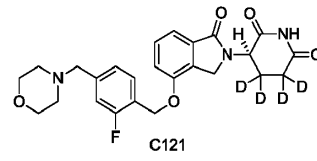
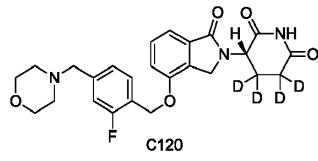
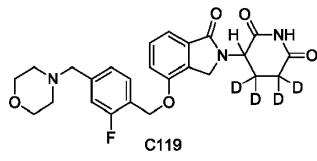


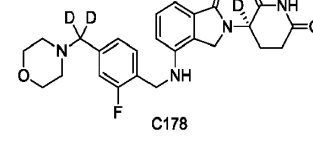
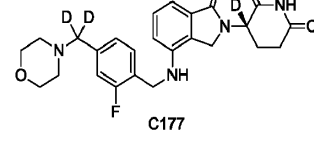
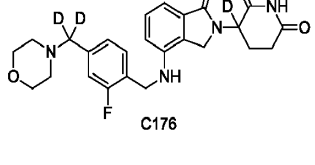
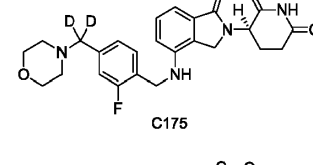
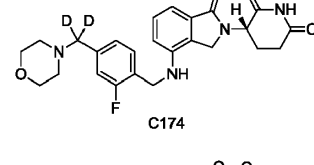
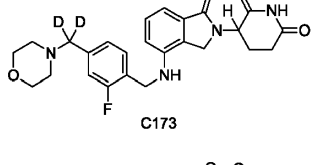
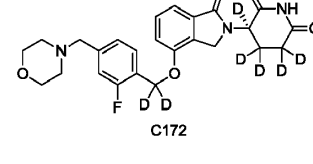
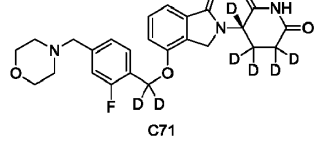
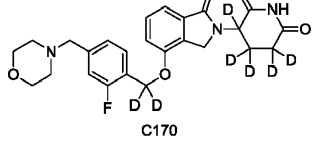
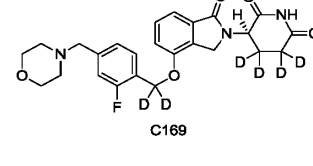
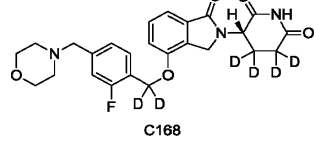
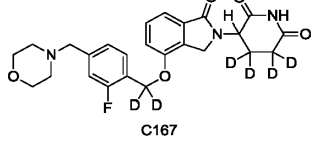
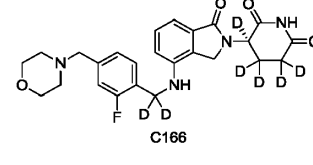
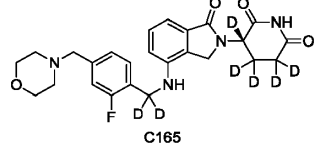
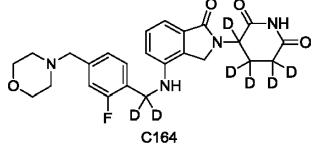
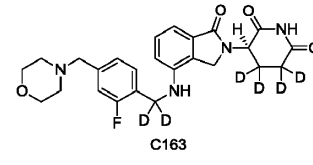
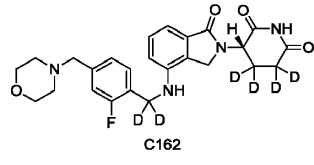
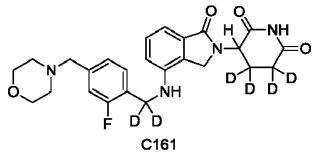
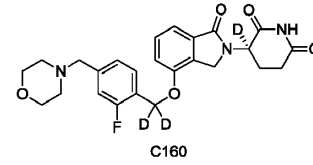
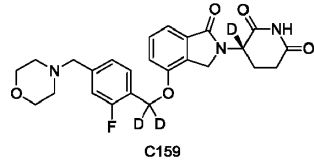
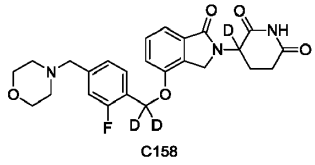
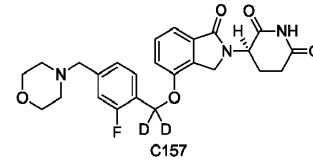
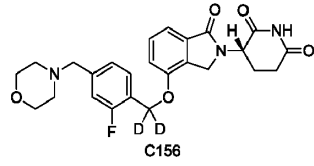
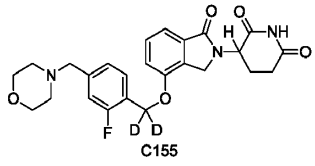
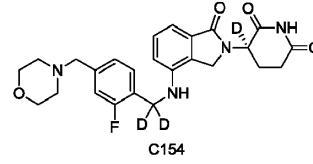
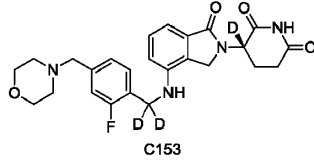
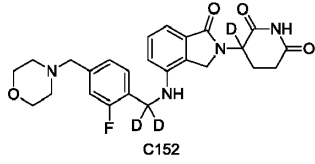
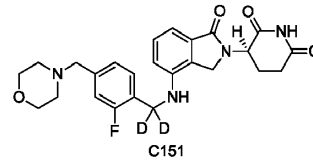
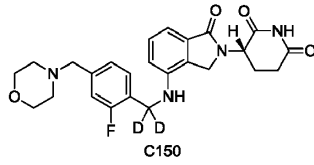
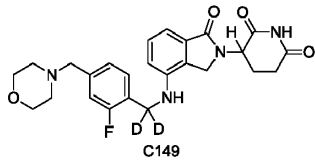
10

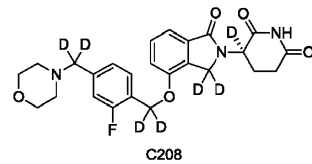
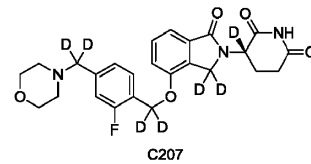
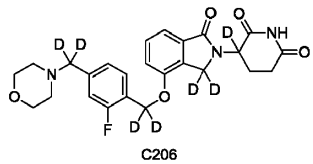
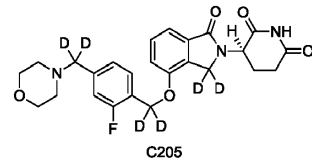
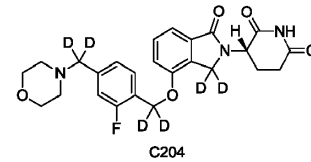
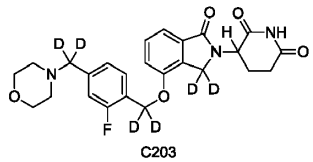
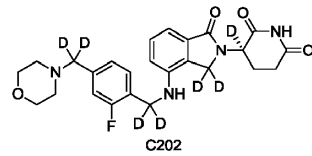
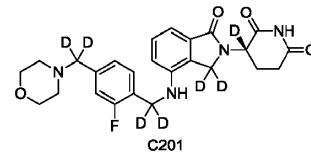
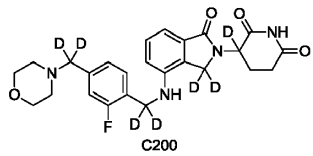
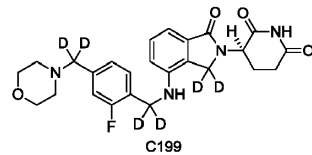
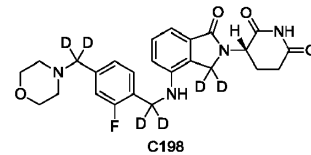
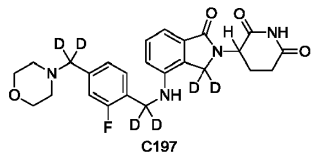
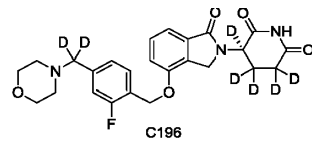
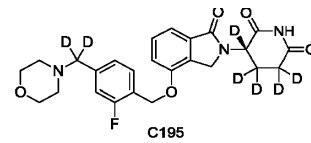
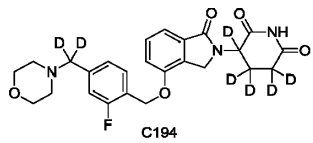
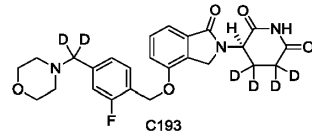
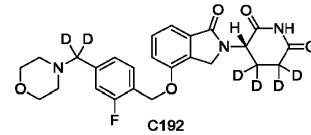
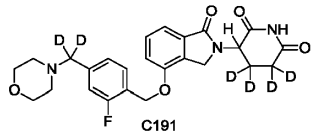
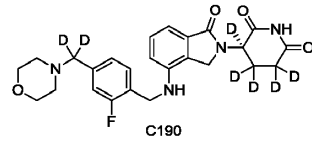
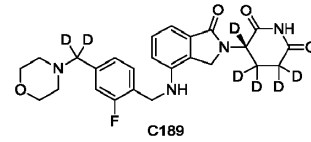
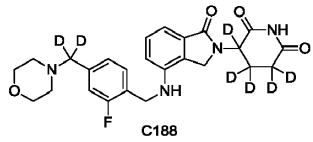
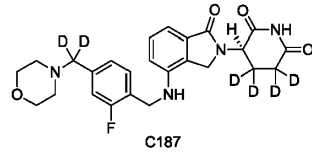
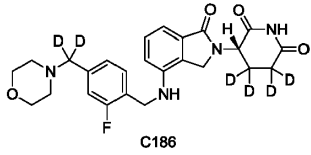
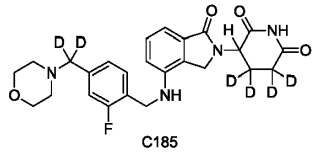
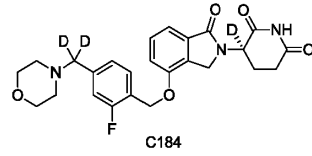
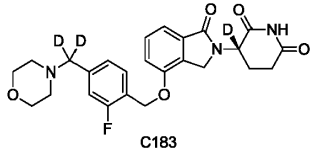
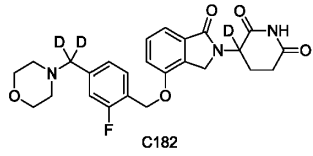
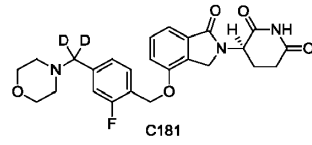
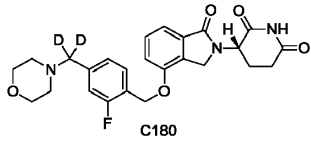
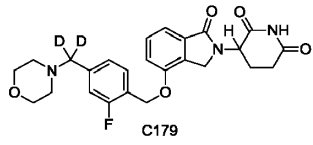
En la combinación de la divulgación, el uno o más del compuesto benzoheterocíclico de fórmula (I), la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico, metabolito y profármaco farmacéuticamente aceptables de la misma es preferiblemente uno cualquiera de los siguientes compuestos:

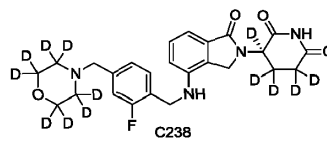
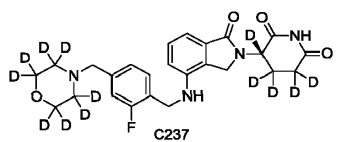
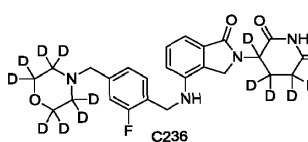
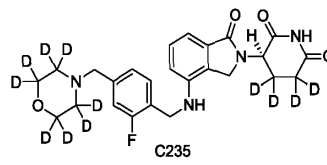
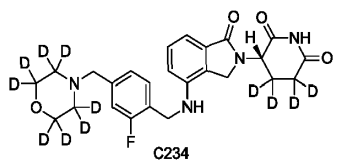
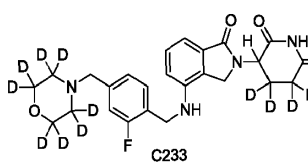
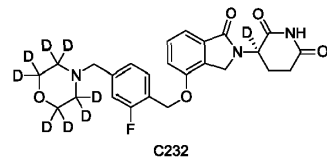
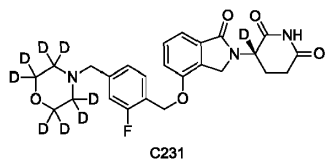
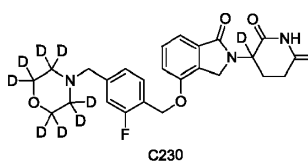
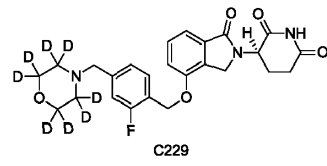
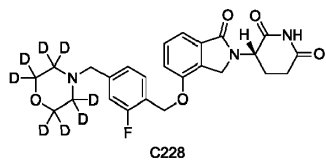
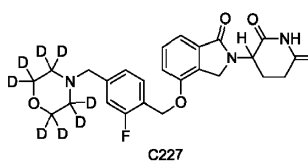
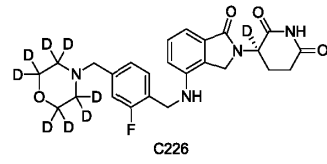
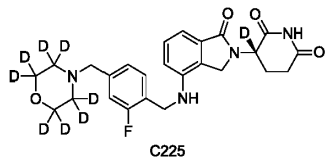
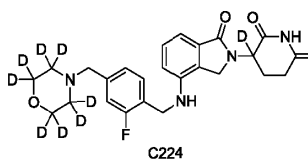
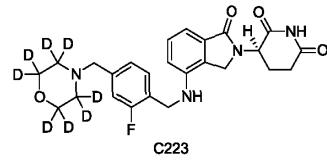
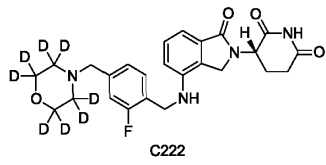
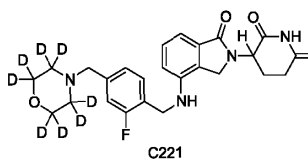
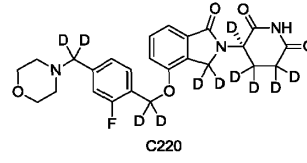
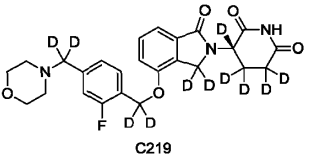
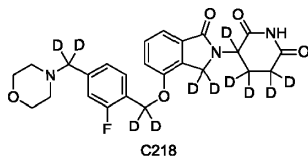
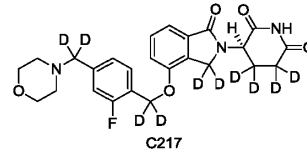
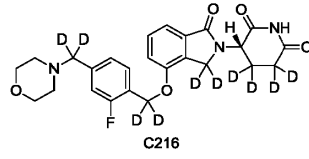
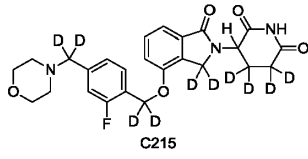
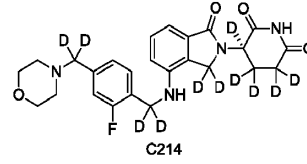
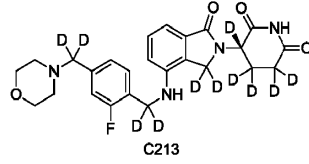
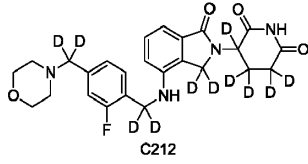
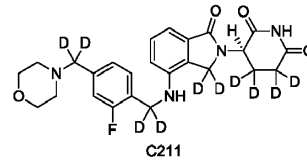
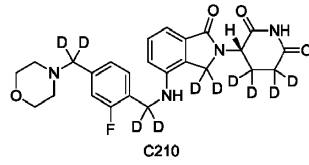
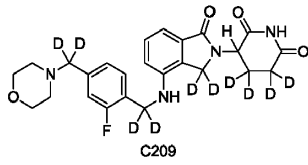


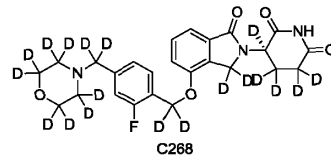
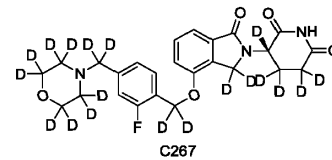
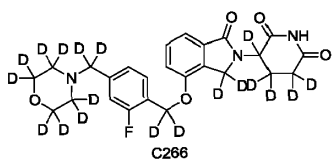
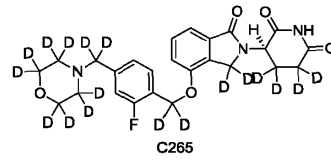
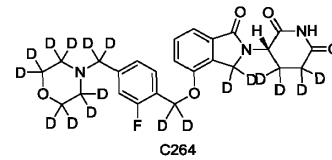
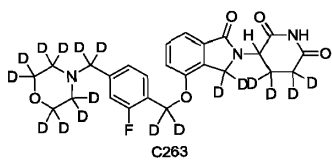
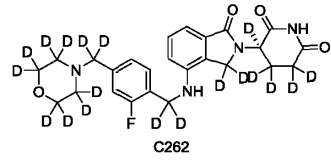
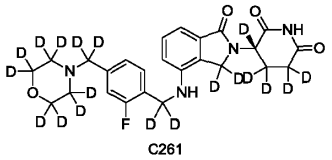
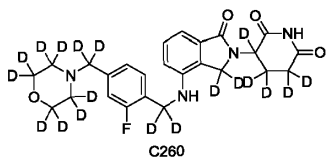
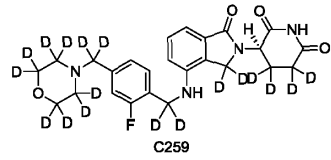
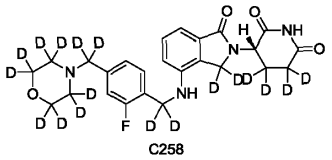
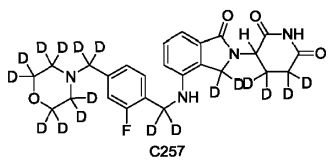
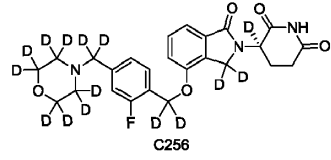
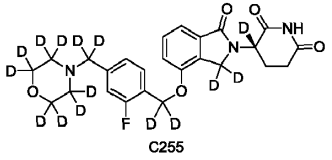
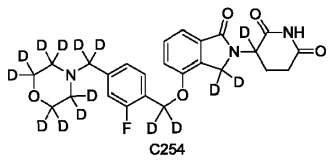
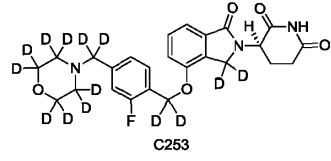
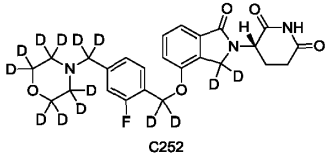
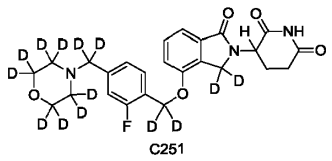
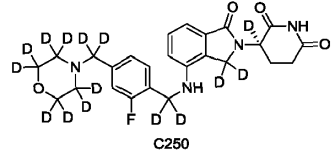
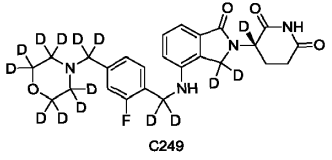
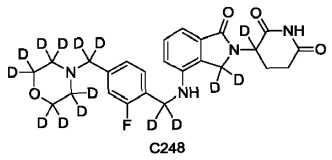
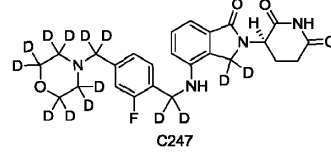
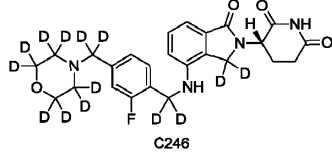
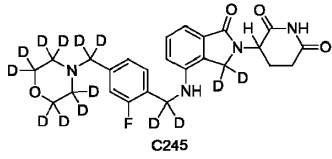
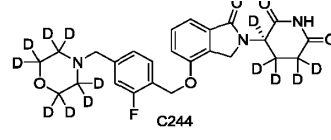
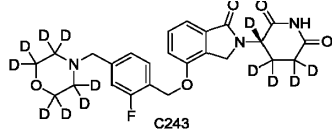
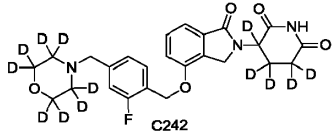
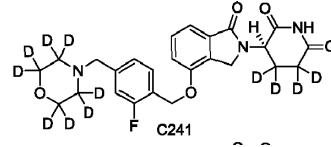
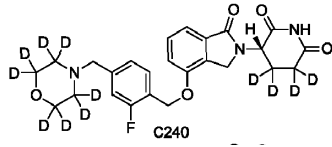
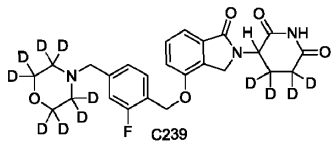


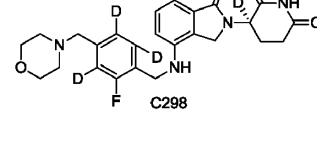
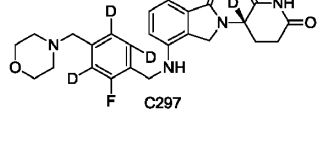
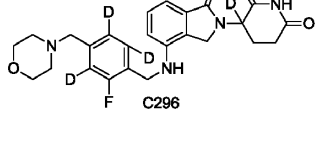
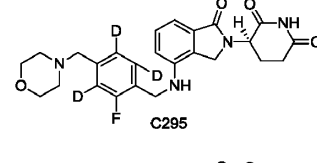
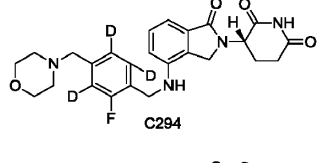
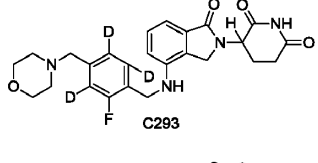
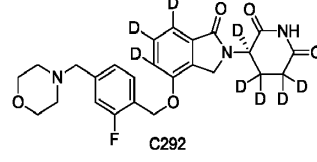
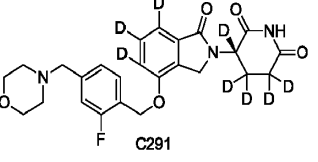
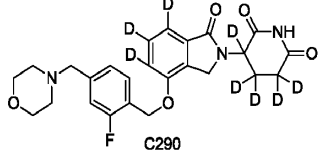
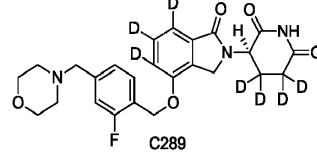
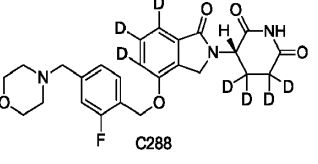
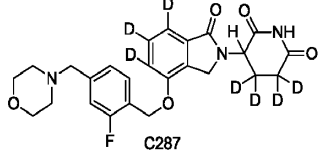
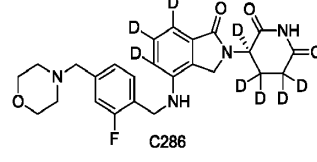
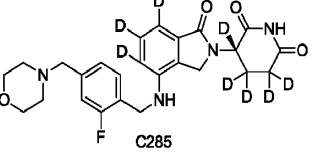
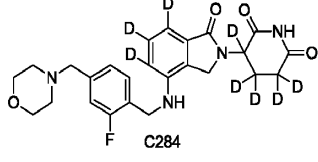
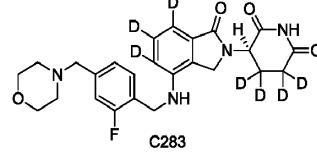
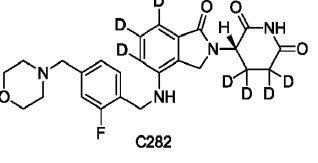
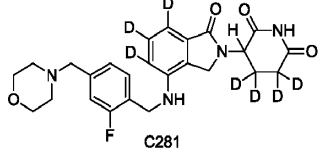
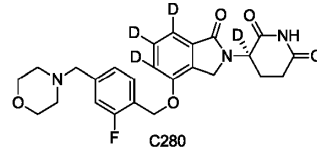
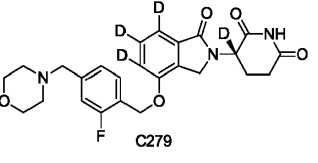
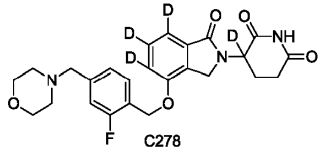
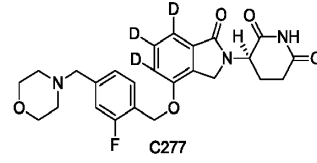
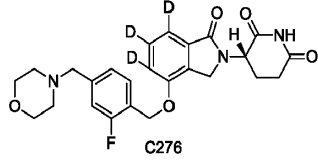
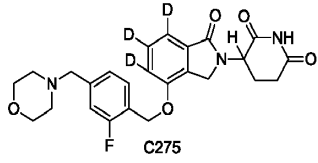
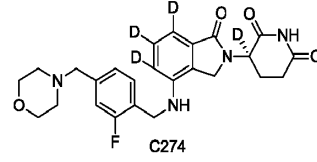
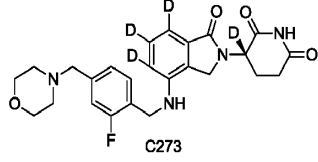
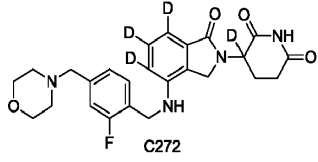
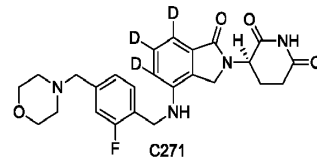
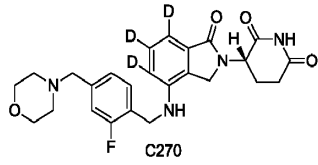
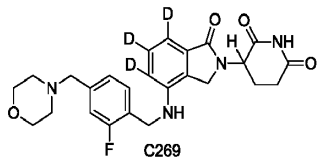


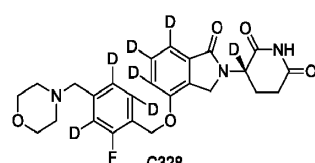
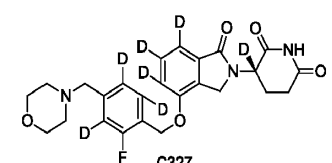
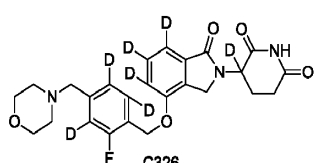
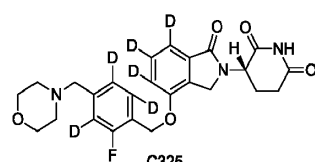
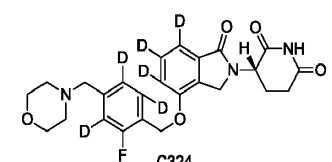
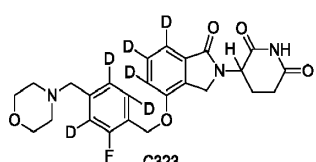
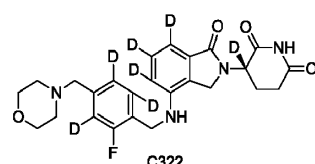
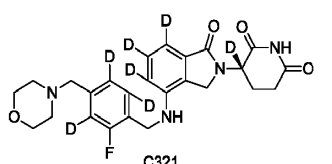
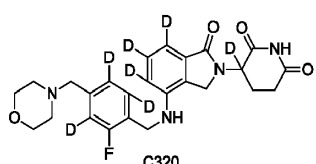
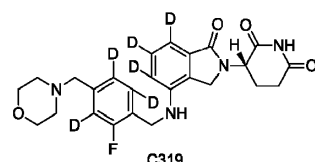
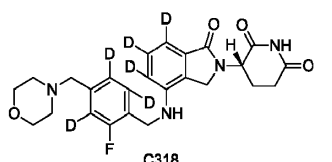
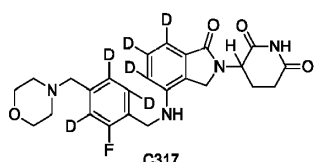
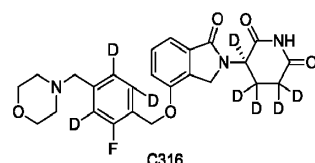
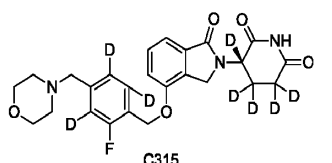
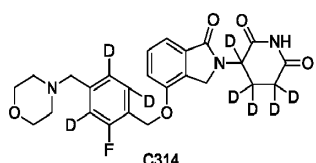
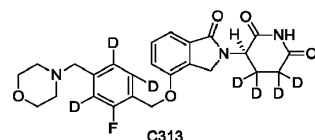
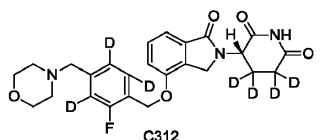
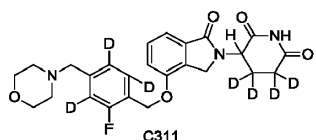
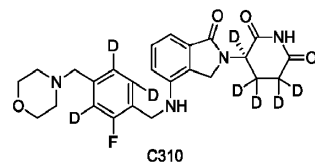
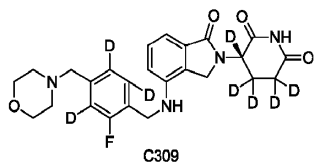
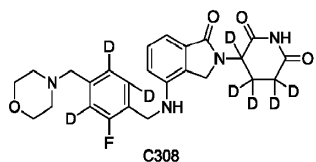
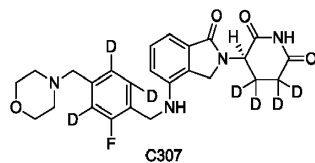
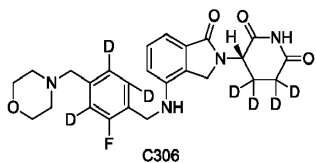
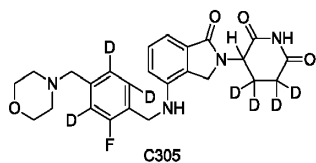
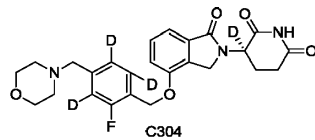
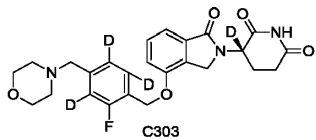
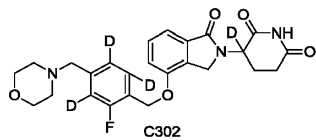
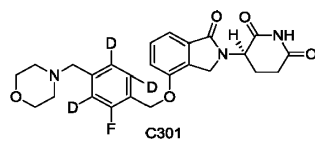
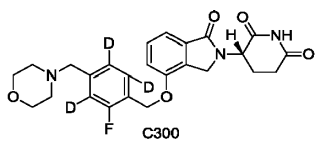
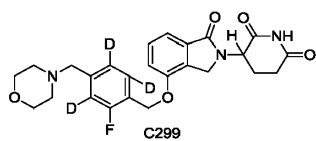


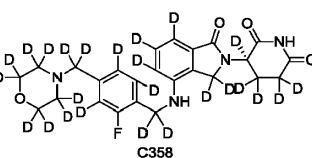
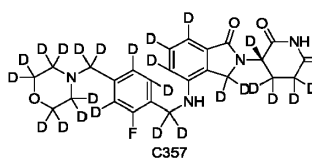
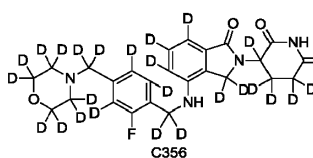
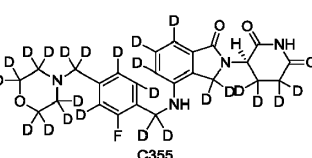
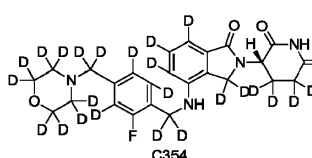
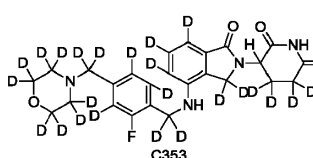
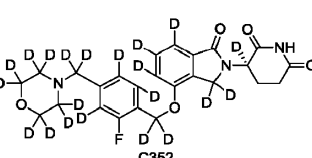
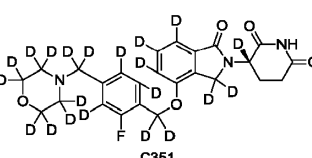
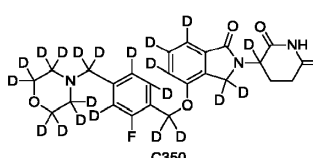
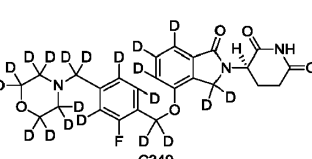
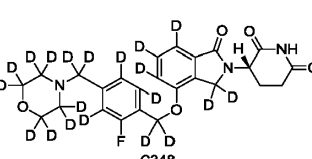
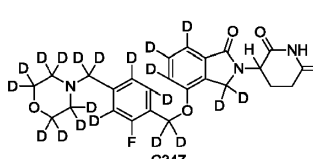
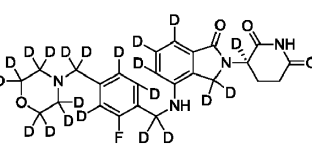
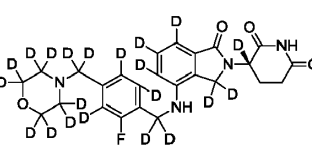
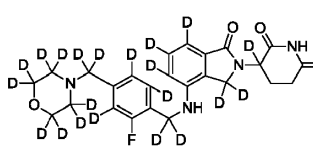
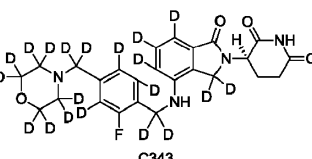
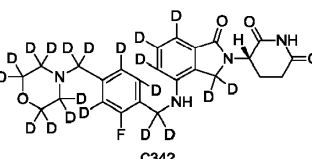
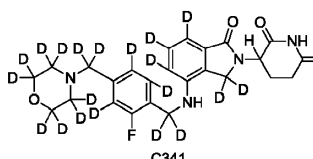
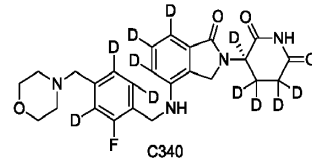
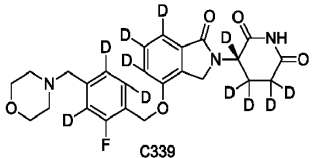
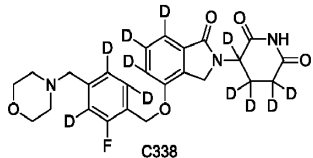
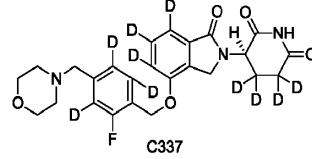
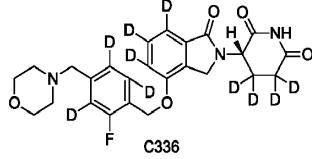
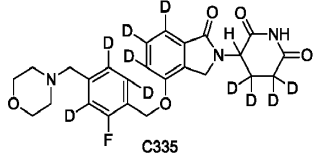
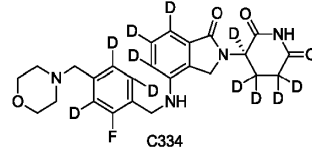
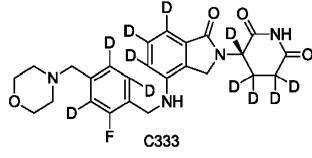
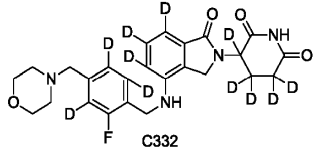
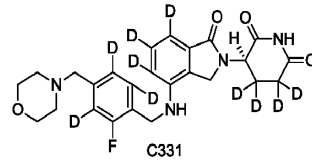
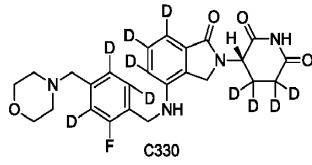
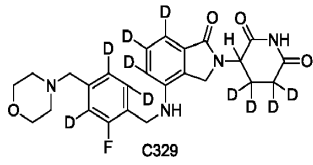


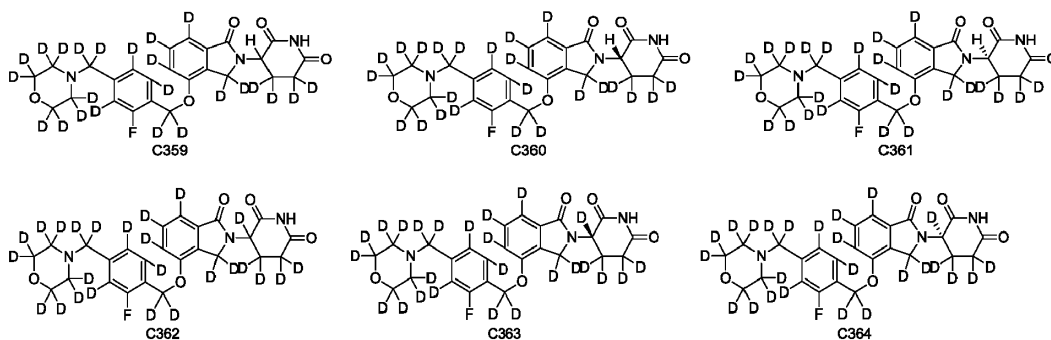












5 la sal farmacéuticamente aceptable y el estereoisómero de los mismos.

10 En la combinación de la invención, el uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico y profármaco farmacéuticamente aceptables de la misma es más preferiblemente uno cualquiera de los siguientes compuestos: B101, B102, B103, B104, B105, B106, C107, C108, C109, C110, C111, C112, la sal farmacéuticamente aceptable y el estereoisómero de los mismos. El uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptables del mismo es lo más preferiblemente uno cualquiera de los siguientes compuestos: B101, B102, B103, B104, B105, B106, C111, la sal farmacéuticamente aceptable y el estereoisómero de los mismos.

15 En la combinación de la invención, el modulador de la vía de los receptores androgénicos se selecciona preferiblemente de uno o más de Enzalutamida, ARN-509, Abiraterona, acetato de Abiraterona, Galeterona y ODM-201.

20 En la combinación de la invención, el modulador de la vía de los receptores androgénicos es más preferiblemente Enzalutamida, ARN-509, Galeterona, ODM-201, Abiraterona, acetato de Abiraterona, Enzalutamida y Galeterona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona, Enzalutamida y Abiraterona, Enzalutamida y ODM-201, ARN-509 y Galeterona, ARN-509 y acetato de Abiraterona, ARN-509 y Abirateron, ARN-509 y ODM-201, ODM-201 y Galeterona, ODM-201 y acetato de Abiraterona u ODM-201 y Abiraterona.

25 En la combinación de la invención, el modulador de la vía de los receptores androgénicos es lo más preferiblemente Enzalutamida, ARN-509, Galeterona, ODM-201, Abiraterona, acetato de Abiraterona, Enzalutamida y Galeterona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona, ARN-509 y Galeterona, ARN-509 y acetato de Abiraterona, ODM-201 y Enzalutamida, ODM-201 y ARN-509, ODM-201 y Galeterona, ODM-201 y Abiraterona u ODM-201 y acetato de Abiraterona.

30 De acuerdo con la invención, la combinación de "uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable" y el modulador de la vía de los receptores androgénicos es que: el "uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo" se selecciona de B101, B102, B103, B104, B105, B106, C107, C108, C109, C110, C111, C112, la sal farmacéuticamente aceptable y el estereoisómero de la misma; el modulador de la vía de los receptores androgénicos se selecciona de uno o más de Enzalutamida, ARN-509, Abiraterona, acetato de Abiraterona, Galeterona y ODM-201.

40 En algunas realizaciones de la invención, la combinación de «uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable» y el modulador de la vía de los receptores androgénicos es que: el «uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo» se selecciona de B101, B102, B103, B104, B105, B106, C107, C108, C109, C110, C111, C112, la sal farmacéuticamente aceptable y el estereoisómero de la misma; el modulador de la vía de los receptores androgénicos es Enzalutamida, ARN-509, Galeterona, ODM-201, Abiraterona, acetato de Abiraterona, Enzalutamida y Galeterona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona, Enzalutamida y Abiraterona, Enzalutamida y ODM-201, ARN-509 y Galeterona, ARN-509 y acetato de Abiraterona, ARN-509 y Abirateron, ARN-509 y ODM-201, ODM-201 y Galeterona, ODM-201 y acetato de Abiraterona u ODM-201 y Abiraterona.

50 En algunas realizaciones de la invención, la combinación de "uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable" y el modulador de la vía de los receptores androgénicos es que: el "uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico, metabolito y profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo" se selecciona de B101, B102, B103, B104, B105, B106, C107, C108, C109, C110, C111, C112, la sal farmacéuticamente aceptable y el estereoisómero de los mismos; el modulador de la vía de los receptores androgénicos es Enzalutamida, ARN-509, Galeterona, ODM-201, Abiraterona, acetato de Abiraterona, Enzalutamida y Galeterona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona, ARN-509 y Galeterona, ARN-509 y acetato de Abiraterona,

ODM-201 y Enzalutamida , ODM-201 y ARN-509, ODM-201 y Galeterona, ODM-201 y Abiraterona u ODM-201 y acetato de Abiraterona.

5 En algunas realizaciones de la invención, la combinación del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos es más preferiblemente que: B101 y Enzalutamida, B102 y Enzalutamida, B103 y Enzalutamida, B104 y Enzalutamida, B105 y Enzalutamida, B106 y Enzalutamida, C111 y Enzalutamida, B101 y ARN-509, B102 y ARN-509, B103 y ARN-509, B104 y ARN-509, B105 y ARN-509, B106 y ARN-509, C111 y ARN-509, B101 y Abiraterona, B102 y Abiraterona, B103 y Abiraterona, B104 y Abiraterona, B105 y Abiraterona, B106 y Abiraterona, C111 y Abiraterona, B101 y acetato de Abiraterona, B102 y acetato de Abiraterona, B103 y acetato de Abiraterona, B104 y acetato de Abiraterona, B105 y acetato de Abiraterona, B106 y acetato de Abiraterona, C111 y acetato de Abiraterona, B101 y Galeterona, B102 y Galeterona, B103 y Galeterona, B104 y Galeterona, B105 y Galeterona, B106 y Galeterona, C111 y Galeterona, B101 y ODM-201, B102 y ODM-201, B103 y ODM-201, B104 y ODM-201, B105 y ODM-201, B106 y ODM-201, C111 y ODM-201, B101 y Enzalutamida y Galeterona, B102 y Enzalutamida y Galeterona, B103 y Enzalutamida y Galeterona, B104 y Enzalutamida y Galeterona, B105 y Enzalutamida y Galeterona, B106 y Enzalutamida y Galeterona, C111 y Enzalutamida y Galeterona, B101 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B102 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B103 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B104 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B105 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B106 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, C111 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B101 y ARN-509 y Galeterona, B102 y ARN-509 y Galeterona, B103 y ARN-509 y Galeterona, B104 y ARN-509 y Galeterona, B105 y ARN-509 y Galeterona, B106 y ARN-509 y Galeterona, C111 y ARN-509 y Galeterona, B101 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B102 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B103 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B104 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, C111 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B101 y ODM-201 y Enzalutamida, B102 y ODM-201 y Enzalutamida, B103 y ODM-201 y Enzalutamida, B104 y ODM-201 y Enzalutamida, B105 y ODM-201 y Enzalutamida, B106 y ODM-201 y Enzalutamida, C111 y ODM-201 y Enzalutamida, B101 y ODM-201 y ARN-509, B102 y ODM-201 y ARN-509, B103 y ODM-201 y ARN-509, B104 y ODM-201 y ARN-509, B105 y ODM-201 y ARN-509, B106 y ODM-201 y ARN-509, C111 y ODM-201 y ARN-509, B101 y ODM-201 y Galeterona, B102 y ODM-201 y Galeterona, B103 y ODM-201 y Galeterona, B104 y ODM-201 y Galeterona, B105 y ODM-201 y Galeterona, B106 y ODM-201 y Galeterona, C111 y ODM-201 y Galeterona, B101 y ODM-201 y Abiraterona, B102 y ODM-201 y Abiraterona, B103 y ODM-201 y Abiraterona, B104 y ODM-201 y Abiraterona, B105 y ODM-201 y Abiraterona, B106 y ODM-201 y Abiraterona, C111 y ODM-201 y Abiraterona, B101 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B102 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B103 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B104 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B105 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B106 y ODM-201 y acetato de Abiraterona o C111 y ODM-201 y acetato de Abiraterona.

35 En algunas realizaciones de la invención, la combinación de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos es preferiblemente como una cualquiera de las combinaciones descritas en el párrafo anterior, con la única diferencia de reemplazar "el compuesto benzoheterocíclico" por "la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto benzoheterocíclico". Por ejemplo, la combinación de B101 y Enzalutamida en el párrafo anterior corresponde a la sal farmacéuticamente aceptable de B101 y enzalutamida en este párrafo.

45 En algunas realizaciones de la invención, la combinación de los estereoisómeros del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos es preferiblemente como una cualquiera de las combinaciones descritas en el párrafo anterior, con la única diferencia de reemplazar "la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto benzoheterocíclico" por "los estereoisómeros del compuesto benzoheterocíclico". Por ejemplo, la combinación de la sal farmacéuticamente aceptable de B101 y Enzalutamida en el párrafo anterior corresponde a los estereoisómeros de B101 y enzalutamida en este párrafo.

50 La combinación de la invención puede comprender, además, un compuesto hormonal, el compuesto hormonal es uno o más de prednisona, dexametasona, dehidroepiandrosterona, isoandrosterona y acetato de megestrol. El compuesto hormonal es preferiblemente prednisona. Por lo tanto, la combinación puede comprender uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico, metabolito y profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, el modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal.

55 En la combinación de la invención, la combinación del modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal es preferiblemente Galeterona y prednisona, prednisona y acetato de Abiraterona, Enzalutamida y prednisona, ARN-509 y prednisona, Enzalutamida y dexametasona, Enzalutamida y Galeterona y prednisona, Enzalutamida y Galeterona y dexametasona, Enzalutamida y ODM-201 y prednisona, Enzalutamida y ODM-201 y dexametasona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona y dexametasona, Enzalutamida y Abiraterona y prednisona, Enzalutamida y Abiraterona y dexametasona, ARN-509 y dexametasona, ARN-509 y Galeterona y prednisona, ARN-509 y Galeterona y dexametasona, ARN-509 y ODM-201 y prednisona, ARN-509 y ODM-201 y dexametasona, ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, ARN-509 y acetato de Abiraterona y dexametasona, ARN-509 y Abiraterona y prednisona, ARN-509 y Abiraterona y dexametasona, ODM-201 y prednisona, ODM-201 y dexametasona, ODM-201 y Galeterona y prednisona, ODM-201 y Galeterona y dexametasona, ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, ODM-201 y acetato de Abiraterona

y dexametasona, ODM-201 y Abiraterona y prednisona, ODM-201 y Abiraterona y dexametasona, Galeterona y dexametasona o acetato de Abiraterona y dexametasona.

En la combinación de la invención, la combinación del modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal es más preferiblemente Galeterona y prednisona, prednisona y acetato de Abiraterona, Enzalutamida y prednisona, ARN-509 y prednisona, Enzalutamida y Galeterona y prednisona, Enzalutamida y ODM-201 y prednisona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, Enzalutamida y Abiraterona y prednisona, ARN-509 y Galeterona y prednisona, ARN-509 y ODM-201 y prednisona, ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, ARN-509 y Abiraterona y prednisona, ODM-201 y prednisona, ODM-201 y Galeterona y prednisona, ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona u ODM-201 y Abiraterona y prednisona.

En la combinación de la invención, la combinación del modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal es lo más preferiblemente Galeterona y prednisona, prednisona y acetato de Abiraterona, Enzalutamida y prednisona, ARN-509 y prednisona, Enzalutamida y Galeterona y prednisona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, ARN-509 y Galeterona y prednisona, ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, ODM-201 y prednisona, ODM-201 y Galeterona y prednisona, ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, ODM-201 y Abiraterona y prednisona, Enzalutamida y ODM-201 y prednisona o ARN-509 y ODM-201 y prednisona.

En algunas realizaciones de la invención, la combinación de "uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable" y el modulador de la vía de los receptores androgénicos es que: el "uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo" se selecciona de B101, B102, B103, B104, B105, B106, C107, C108, C109, C110, C111, C112, la sal farmacéuticamente aceptable y el estereoisómero del mismo; la combinación del modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal es Galeterona y prednisona, prednisona y acetato de Abiraterona, Enzalutamida y prednisona, ARN-509 y prednisona, Enzalutamida y Galeterona y prednisona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, ARN-509 y Galeterona y prednisona, ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, ODM-201 y prednisona, ODM-201 y Galeterona y prednisona, ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, ODM-201 y Abiraterona y prednisona, Enzalutamida y ODM-201 y prednisona o ARN-509 y ODM-201 y prednisona.

En algunas realizaciones de la invención, la combinación del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal es más preferiblemente B101 y Enzalutamida y prednisona, B102 y Enzalutamida y prednisona, B103 y Enzalutamida y prednisona, B104 y Enzalutamida y prednisona, B105 y Enzalutamida y prednisona, B106 y Enzalutamida y prednisona, C111 y Enzalutamida y prednisona, B101 y ARN-509 y prednisona, B102 y ARN-509 y prednisona, B103 y ARN-509 y prednisona, B104 y ARN-509 y prednisona, B105 y ARN-509 y prednisona, B106 y ARN-509 y prednisona, C111 y ARN-509 y prednisona, B101 y Galeterona y prednisona, B102 y Galeterona y prednisona, B103 y Galeterona y prednisona, B104 y Galeterona y prednisona, B105 y Galeterona y prednisona, B106 y Galeterona y prednisona, C111 y Galeterona y prednisona, B101 y ODM-201 y prednisona, B102 y ODM-201 y prednisona, B103 y ODM-201 y prednisona, B104 y ODM-201 y prednisona, B105 y ODM-201 y prednisona, B106 y ODM-201 y prednisona, C111 y ODM-201 y prednisona, B101 y prednisona y acetato de Abiraterona, B102 y prednisona y acetato de Abiraterona, B103 y prednisona y acetato de Abiraterona, B104 y prednisona y acetato de Abiraterona, B105 y prednisona y acetato de Abiraterona, B106 y prednisona y acetato de Abiraterona, C111 y prednisona y acetato de Abiraterona, B101 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B102 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B103 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B104 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B105 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B106 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, C111 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B101 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B102 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B103 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B104 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B105 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B106 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, C111 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B101 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B102 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B103 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B104 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B105 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B106 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, C111 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B101 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B102 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B103 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B104 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B105 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B106 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, C111 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B101 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B102 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B103 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B104 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B105 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B106 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, C111 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B101 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B102 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B103 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B104 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B105 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B106 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, C111 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B101 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B102 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B103 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B104 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B105 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B106 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, C111 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B101 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B102 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B103 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B104 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B105 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B106 y ODM-

201 y Abiraterona y prednisona, C111 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B101 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B102 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B103 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B104 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B105 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B106 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona o C111 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona.

En algunas realizaciones de la invención, la combinación de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal es más preferiblemente como una cualquiera de las combinaciones descritas en el párrafo anterior, con la única diferencia de reemplazar "el compuesto benzoheterocíclico" por "la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto" benzoheterocíclico". Por ejemplo, la combinación de B101 y Enzalutamida y prednisona en el párrafo anterior corresponde a la sal farmacéuticamente aceptable de B101 y enzalutamida y prednisona en este párrafo.

En algunas realizaciones de la invención, la combinación de los estereoisómeros del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal es más preferiblemente como una cualquiera de las combinaciones descritas en el párrafo anterior, con la única diferencia de reemplazar "la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto benzoheterocíclico" por "los estereoisómeros del compuesto benzoheterocíclico". Por ejemplo, la combinación de la sal farmacéuticamente aceptable de B101 y Enzalutamida y prednisona en el párrafo anterior corresponde a los estereoisómeros de B101 y enzalutamida y prednisona en este párrafo.

Cada uno de los componentes en la combinación puede administrarse simultáneamente o por separado (p. ej., secuencialmente); cuando los componentes en la combinación se administran simultáneamente, los componentes en la combinación pueden mezclarse uniformemente (es decir, la mezcla de componentes).

Los componentes de la combinación se pueden formular en una única composición farmacéutica para la administración simultánea, o cada uno de los componentes se puede formular individualmente en una única composición farmacéutica independiente que se puede administrar de forma simultánea o separada (p. ej., secuencialmente).

En la invención, el término "componente" se refiere a un componente en la combinación de la invención, que es uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo, el modulador de la vía de los receptores androgénicos o el compuesto hormonal.

La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende la combinación anterior y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable, el modulador de la vía de los receptores androgénicos anterior y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable, el modulador de la vía de los receptores androgénicos arriba mencionado y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser los que se utilizan ampliamente en el campo de la fabricación de fármacos. El excipiente se utiliza principalmente para proporcionar una composición farmacéutica segura, estable y funcionalizada, y también puede proporcionar un método que hace que los ingredientes activos se disuelvan a la velocidad deseada después de que el sujeto reciba la administración o fomente la eficacia de absorción de los ingredientes activos después de que al sujeto se le administre la composición. El excipiente puede ser una carga inerte o puede proporcionar una determinada función, tal como estabilizar el valor de pH global de la composición o prevenir la degradación de los ingredientes activos de la composición. El excipiente farmacéuticamente aceptable puede comprender uno o más de los siguientes excipientes: aglutinante, agente de suspensión, emulsionante, diluyente, carga, agente de granulación, adhesivo, agente desintegrante, lubricante, agente anti-adhesivo, deslizante, agente humectante, agente gelificante, retardador de la absorción, inhibidor de la disolución, agente reforzante, adsorbente, tampón, agente quelante, conservante, colorante, agente aromatizante y agente edulcorante.

La composición farmacéutica puede consistir en la combinación y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los métodos para preparar composiciones farmacéuticas conocidos por las personas expertas en la técnica incluyen, pero no se limitan a mezclar, disolver, granular, emulsionar, triturar, encapsular, incrustar o liofilizar convencionales. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar mezclando uno o más del

compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico, metabolito y profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, la vía de los receptores androgénicos. modulador y el excipiente farmacéuticamente aceptable, o mezclando uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico, metabolito y profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, el modulador de la vía de los receptores androgénicos, el compuesto hormonal y el excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en cualquier forma de administración, incluyendo inyección (intravenosa), mucosal, administración oral (preparación sólida y líquida), inhalación, administración ocular, administración rectal, tópica o parenteral (infusión, inyección, implantación), administración subcutánea, venosa, arterial, intramuscular). La composición farmacéutica de la presente invención también puede ser una preparación de liberación controlada o de liberación retardada. Ejemplos de preparaciones orales sólidas incluyen, pero no se limitan a, polvo, cápsula, comprimido oblongo, cápsula blanda, píldora y tableta. Ejemplos de preparaciones líquidas para administración oral o mucosal incluyen, pero no se limitan a suspensión, emulsión, elixir y solución. Ejemplos de preparaciones para la administración tópica incluyen, pero no se limitan a emulsión, gel, ungüento, crema, parche, pasta, espuma, loción, gotas o preparación de suero. Ejemplos de preparaciones para administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, solución inyectable, preparación seca que se puede disolver o suspender en un soporte farmacéuticamente aceptable, suspensión inyectable y emulsión inyectable. Ejemplos de otras preparaciones adecuadas de la composición farmacéutica incluyen, pero no se limitan a gotas para los ojos y otras preparaciones oftálmicas; aerosol, tal como aerosol nasal o inhalación; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral; supositorio y pastilla.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención se refiere a una preparación de liberación controlada. Como se utiliza en esta memoria, «preparación de liberación controlada» se refiere a una preparación, en donde el ingrediente activo terapéutico de la composición farmacéutica tiene una tasa de liberación controlada, o un retraso específico para controlar el sitio de liberación del ingrediente activo terapéutico en el sujeto al que se ha administrado la composición farmacéutica. Una preparación de liberación controlada puede comprender un agente de liberación controlada, tal como un agente de liberación sostenida (liberación sostenida) y/o un agente de liberación retardada (liberación retardada).

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "liberación sostenida" se refiere a prolongar la liberación del ingrediente activo terapéutico de la formulación farmacéutica. Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "liberación retardada" se refiere a que el ingrediente activo terapéutico se libera de la composición farmacéutica en un sitio específico o en un entorno deseado cuando la composición alcanza el entorno deseado en el sujeto que ha recibido la administración o después de un período específico de tiempo desde que el sujeto recibe la administración.

Tal como se utiliza en esta memoria, las expresiones "agente de liberación sostenida" y "agente de liberación retardada" se refieren a un compuesto o aditivo que controla la liberación del ingrediente activo terapéutico de la composición, para hacer que la liberación sea gradual y prolongar el tiempo de liberación. El agente de liberación sostenida o retardada puede hacer que el ingrediente activo terapéutico se libere dentro de un período de tiempo específico después de que se administró la composición a un sujeto.

La "liberación controlada" de la preparación de liberación controlada de la composición farmacéutica de la presente invención se puede lograr mediante una diversidad de condiciones, que incluyen, pero no se limitan a pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos. La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender, además, un recubrimiento entérico que controla la liberación del ingrediente activo en la composición farmacéutica, liberándolo de forma gradual y continua de la composición en un período de tiempo deseado, de modo que el ingrediente activo pueda desempeñar un papel terapéutico o preventivo durante un período prolongado de tiempo. Un experto en la técnica puede estar familiarizado con aquellos agentes de liberación controlada, agentes de liberación sostenida y retardada apropiados, basados en los contenidos descritos. Ejemplos no restrictivos de los agentes de liberación controlada que se pueden incorporar en la composición farmacéutica de la presente invención con el fin de proporcionar una composición de liberación controlada incluyen polímeros (tales como hidroxipropil metil celulosa), gel, membrana permeable, partículas, liposomas, microesferas y la combinación de los mismos. Cualquier composición descrita en esta memoria puede ser adecuada para la preparación de liberación controlada, tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas blandas y comprimidos oblongos.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende la composición farmacéutica A y la composición farmacéutica B;

La composición farmacéutica A comprende uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; la composición farmacéutica B comprende el modulador de la vía de los receptores androgénicos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El kit puede consistir en la composición farmacéutica A y la composición farmacéutica B. La composición farmacéutica A puede consistir en uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero,

5 compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; la composición farmacéutica B puede consistir en el modulador de la vía de los receptores androgénicos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica A, el modulador de la vía de los receptores androgénicos en la composición farmacéutica B y la combinación de los mismos son preferiblemente como se describió arriba.

10 El kit puede comprender, además, una composición farmacéutica C, que comprende el compuesto hormonal como se describió arriba y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 El kit puede consistir en la composición farmacéutica A, la composición farmacéutica B y la composición farmacéutica C. La composición farmacéutica C puede consistir en el compuesto hormonal como se describió arriba y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; preferiblemente, el uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica A, el modulador de la vía de los receptores androgénicos en la composición farmacéutica B, el compuesto hormonal en la composición farmacéutica C y la combinación de los mismos son como se describió arriba.

20 Las composiciones farmacéuticas en el kit se pueden administrar de forma simultánea o por separado (p. ej., secuencialmente).

En el kit, la expresión "excipientes farmacéuticamente aceptables" tiene la misma definición que arriba.

25 En la invención, la expresión "ingrediente activo" se refiere al ingrediente activo en la composición farmacéutica o el kit de la invención, es decir, uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo, el modulador de la vía de los receptores androgénicos, el compuesto hormonal o la combinación anterior de los mismos.

30 La combinación anterior, la composición farmacéutica anterior o el kit anterior se pueden utilizar para la prevención y/ el tratamiento del cáncer de próstata. El cáncer de próstata es preferiblemente un cáncer de próstata resistente a la castración.

35 En otro aspecto, la invención proporciona uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer de próstata en combinación con el modulador de la vía de los receptores androgénicos anterior.

40 En otro aspecto, la invención proporciona el anterior uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer de próstata en combinación con el modulador de la vía de los receptores androgénicos anterior y el compuesto hormonal anterior.

45 La invención proporciona el modulador de la vía de los receptores androgénicos anterior para uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer de próstata en combinación con el anterior uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 La invención proporciona el modulador de la vía de los receptores androgénicos anterior para uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer de próstata en combinación con el anterior uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo y el compuesto hormonal anterior.

55 La invención proporciona el compuesto hormonal anterior para uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer de próstata en combinación con el uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo y el modulador de la vía de los receptores androgénicos anterior.

60 De acuerdo con la invención, el anterior uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable, el modulador de la vía de los receptores androgénicos anterior y el compuesto hormonal anterior pueden administrarse simultáneamente o por separado (p. ej., secuencialmente).

65 Como se describe, el uno o más del compuesto benzoheterocíclico de fórmula (I), la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo, el modulador de la vía de los receptores androgénicos, el compuesto hormonal y la combinación de los mismos son como se describió arriba.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de prevención y/o el tratamiento del cáncer de próstata, que comprende la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la combinación anterior a los pacientes que la necesiten. El cáncer de próstata puede ser un cáncer de próstata resistente a la castración.

5 En una realización de la divulgación, el método de prevención y/o tratamiento del cáncer de próstata comprende la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del anterior uno o más de los compuestos benzoheterocíclicos de fórmula (I), la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del modulador de la vía de los receptores androgénicos para los pacientes que lo necesiten;

10 en donde el anterior uno o más del compuesto benzoheterocíclico de fórmula (I), la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable, el modulador de la vía de los receptores androgénicos anterior pueden administrarse simultáneamente o por separado (p. ej., secuencialmente).

15 En algunas realizaciones de la divulgación, el método de prevención y/o tratamiento del cáncer de próstata comprende preferiblemente la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del anterior del anterior uno o más del compuesto benzoheterocíclico de fórmula (I), la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del anterior modulador de la vía de los receptores androgénicos y una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto hormonal anterior para los pacientes que lo necesiten;

20 en donde el anterior uno o más del compuesto benzoheterocíclico de fórmula (I), la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable, el modulador de la vía de los receptores androgénicos anterior y el compuesto hormonal anterior pueden administrarse simultáneamente o por separado (p. ej., secuencialmente).

25 En el método de prevención y/o tratamiento del cáncer de próstata, el uno o más del compuesto benzoheterocíclico de fórmula (I), la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable, el modulador de la vía de los receptores androgénicos, el compuesto hormonal y la combinación de los mismos son como se describió arriba.

30 En algunas realizaciones de la invención, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto (al que se alude en esta memoria como el uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable, el modulador de la vía de los receptores androgénicos, o el compuesto hormonal) administrado a cada uno de los sujetos puede ser de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1000 mg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/día, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 mg/día o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/día.

45 En algunas realizaciones de la invención, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz (a la que se alude en esta memoria como la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo farmacéuticamente aceptable, el modulador de la vía de los receptores androgénicos, o el compuesto hormonal) puede ser de aproximadamente 0,01, aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,8, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450, aproximadamente 500, aproximadamente 550, aproximadamente 600, aproximadamente 650, aproximadamente 700, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 850, aproximadamente 900 o aproximadamente 1000 mg/día/sujeto.

60 En la combinación, la composición farmacéutica, o el kit de la invención, la relación molar del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos puede seleccionarse de acuerdo con la técnica convencional, por ejemplo, 1: 0,0002-1:300, por ejemplo, 1: 0,0005-1:222 (1:0,0002, 1:0,0005, 1:0,014, 1:0,0041, 1:0,012, 1:0,0037, 1:0,11, 1:0,33, 1:1, 1:3, 1:9, 1:27, 1:79, 1:222), por ejemplo, 1:0,1-1:222.

65 En la combinación, la composición farmacéutica o el kit de la invención, la cantidad del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos no está particularmente limitada, que puede seleccionarse de acuerdo con la técnica convencional, la cantidad del compuesto benzoheterocíclico puede ser por ejemplo, 0,001-300 μM , por ejemplo, 0,05-300 μM (por ejemplo, 300,00 μM , 100,00 μM , 33,33 μM , 11,11 μM , 3,70 μM , 1,23 μM , 0,41 μM ,

0,14 μM o 0,05 μM); la cantidad del modulador de la vía de los receptores androgénicos puede ser de 0,01-300 μM , por ejemplo, 0,05-50 μM , por ejemplo, 0,05-11,11 μM .

5 En la combinación, la composición farmacéutica o el kit de la invención, cuando el compuesto hormonal está comprendido adicionalmente, la cantidad del compuesto hormonal no está particularmente limitada, por ejemplo, la relación molar del compuesto hormonal y el modulador de la vía de los receptores androgénicos puede ser 1:0,01-1:100, para otro ejemplo, 1:0,1-1:10 (para otro ejemplo, 1:0,1, 1:1,2:1, 1:10).

10 En la combinación, la composición farmacéutica o el kit, cuando el compuesto hormonal está comprendido adicionalmente, la cantidad del compuesto hormonal no está particularmente limitada, por ejemplo, la cantidad del compuesto hormonal y el modulador de la vía de los receptores androgénicos puede ser individualmente 0,01- 300 μM , para otro ejemplo, 0,05- 50 μM , para otro ejemplo, 0,1-10 μM .

15 Cada uno de los componentes en la combinación de la presente invención para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, trastorno o afección puede administrarse por la misma vía o por una vía diferente. La vía de administración puede ser cualquier vía descrita en esta memoria, que incluye, pero no se limita a oral, por inhalación, inyección, oftálmica, mucosal, rectal, en emulsión, liposoma, implante de acción prolongada o método de liberación controlada sostenida. La vía de administración específica dependerá del propio agente terapéutico y de la preparación, así como de la enfermedad, trastorno o afección a prevenir o tratar. De acuerdo con la presente divulgación, el nivel de habilidad de una persona experta en la técnica es suficiente para determinar la vía de administración. Cada uno de los componentes en la combinación de la presente invención puede administrarse al sujeto dentro de un período de tiempo (período de administración) seguido de un período de no administración del compuesto (período de no administración). El período de administración y el período de no administración se pueden repetir las veces deseadas. La duración y los tiempos deseados del período de administración o del período de no administración dependerán del tipo y/o gravedad de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando o previniendo, así como del sexo, la edad, el peso y otros parámetros (p. ej. el estado biológico, físico y fisiológico del sujeto individual) del sujeto individual. Cada uno de los componentes en la combinación de la presente invención se puede administrar simultáneamente al sujeto en un período de tiempo y también se puede administrar al sujeto secuencialmente en un período de tiempo. De acuerdo con la presente divulgación, el nivel de habilidad de una persona ordinaria en la técnica es suficiente para determinar la duración y los tiempos apropiados del período de administración y/o período de no administración.

20 El método terapéutico en la presente divulgación comprende administrar cada uno de los componentes en la combinación de la presente invención a un sujeto mediante cualquier método adecuado, tal como inyección, mucosal, oral, por inhalación, ocular, rectal, implante de acción prolongada, liposoma, en emulsión o proceso de liberación sostenida.

25 Un experto en la técnica entenderá que la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de cada uno de los componentes o los ingredientes activos en la combinación, la composición farmacéutica o el kit de la presente invención puede variar con factores, para un sujeto específico, tales como la edad, dieta, salud, el síntoma o enfermedad que se ha de tratar o prevenir, la gravedad del trastorno o afección, y las complicaciones y tipos, y las preparaciones utilizadas. De acuerdo con las divulgaciones en la presente invención, un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad deseada terapéutica o profilácticamente eficaz administrada al sujeto, con el fin de inducir la respuesta biológica o médica deseada en el sujeto.

30 El uso combinado de cada uno de los componentes o los ingredientes activos en la combinación, composición farmacéutica o kit de acuerdo con la presente invención puede tener un efecto sinérgico en el tratamiento o la prevención de cualquier enfermedad, trastorno o afección (tal como el cáncer de próstata).

35 En cualquiera de los métodos descritos en esta memoria, incluyendo, pero no limitados a los métodos terapéuticos de arriba, las aplicaciones, la combinación, la composición farmacéutica o el kit de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar solos o en combinación con terapia de ultrasonidos, terapia de radiación (a la que se alude como radioterapia) o radioinmunoterapia, y también se pueden utilizar en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos farmacológicamente activos (a los que se alude en lo sucesivo en esta memoria como "otros agentes terapéuticos"). La cantidad y el tipo de otros agentes terapéuticos dependerán de la enfermedad, trastorno o afección a tratar o prevenir; de la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección; de factores del sujeto al que se administra la composición, tales como edad, peso, condiciones físicas; la vía de administración, etcétera. De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, el otro agente terapéutico puede ser un compuesto natural, semisintético o sintético. En otra realización, el otro agente terapéutico puede ser una molécula pequeña, tal como una molécula orgánica o inorgánica sintética; o una molécula o biomolécula más grande, tal como una proteína o un ácido nucleico con actividad farmacológica. En otra realización, el otro agente terapéutico puede ser uno o más de un fármaco quimioterapéutico, un fármaco antiangiogénico (también conocido como inhibidor de la angiogénesis), un agente inmunomodulador, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal y un inhibidor de quinasa.

65 El fármaco quimioterapéutico (agente quimioterapéutico) es un fármaco sintetizado químicamente. Actualmente, el fármaco quimioterapéutico es el fármaco principal en el tratamiento del cáncer y algunas enfermedades autoinmunes,

los que se utilizan comúnmente son: epirrubicina, doxorubicina, daunorrubicina, mitomicina, desoxinucleótidos de fluorouracilo, etcétera.

5 El fármaco antiangiogénico inhibe la angiogénesis al inhibir el factor de crecimiento proangiogénico, el receptor del factor de crecimiento o la vía de señalización aguas abajo, con el fin de inhibir el crecimiento y la metástasis de los tumores, e incluye principalmente el inhibidor del crecimiento endotelial vascular, el inhibidor de la tirosina quinasa del receptor, PI3K/AKT/inhibidor de la vía mTOR, proteína de fusión recombinante (p. ej., aflibercept) que actúa sobre VEGF-A, VEGF-B y factor de crecimiento placentario, endostatina humana recombinante, etcétera.

10 El agente inmunomodulador es un fármaco que puede potenciar, fomentar y regular las funciones inmunes y tener determinado efecto sobre la disfunción inmune, algunas enfermedades de inmunodeficiencia secundaria y algunos tumores malignos. De acuerdo con las funciones del agente inmunomodulador, el agente inmunomodulador se divide principalmente en inmunosupresor e inmunopotenciador. El primero se utiliza para las reacciones anti-inflamatorias, anti-autoinmunes, anti-alérgicas, anti-rechazo de trasplantes y anti-tumorales, y el segundo es anti-infeccioso, anti-
15 alérgico y anti-tumoral. Diversos tipos de fármacos pertenecen a los inmunosupresores, incluyendo los fármacos antimetabólicos (ciclosporina A, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato, tacrolimus, mizorribina), glucocorticoide, anticuerpo monoclonal (anti-TNF-alfa/receptor, anti-IFN- γ y anticuerpo monoclonal anti-CD25), citoquinas IFN- β , IL-10 y TGF- β , sustancias químicas (leflunomida y antagonista del receptor 5-HT3), fármacos anti-inflamatorios no esteroides, ácidos nucleicos, estatinas, fármacos anti-lipídicos, inhibidor de la HMG coenzima A reductasa, plantas (*Tripterygium wilfordii*, extracto de *Cordyceps sinensis* FTY720, artemisinina y Parvilina) y otros productos biológicos (subunidad B de la toxina del cólera, proteína de fusión sNTB-A-Fc, inhibidor del soporte CMV-
20 lkappaBa e inhibidor de B7-H1). También existen diversos tipos de inmunopotenciadores, incluyendo citoquinas (interferón α , interferón γ , péptido tímico, timopentina, G-CSF/GM-CSF, IL-2, IL-12, eritropoyetina humana recombinante, factor de crecimiento epidérmico, molécula de adhesión intercelular de quimioquinas -1, molécula de adhesión celular vascular-1, P-selectina y otras moléculas de adhesión intercelular), productos biológicos [IGIV, factor de transferencia, ácido ribonucleico inmunitario, bacterias y su extracto (*Bacillus Calmette Guerin* y su extracto, vacuna de micobacterias desgrasada y desactivada, otros extractos bacterianos, antígeno V o V de baja respuesta al calcio LcrV, productos de *vibrio cholerae* Zot y *mycobacterium*)], fármacos vegetales (polisacáridos, saponinas y otros ingredientes vegetales), productos químicos (Levamisol, Tagamet, Pidotimod, NS-398 Imiquimod, Propagermanium y liposoma), micronutrientes (vitamina A/C/D, oligoelementos hierro, zinc, selenio) y otros (antibióticos macrólidos, aminofilina).

La inmunoterapia se refiere a la modulación de la respuesta inmune de un sujeto para producir el efecto terapéutico deseado, el agente inmunoterapéutico se refiere a un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, modula el sistema inmune del sujeto de manera que sea suficiente para reducir finalmente los síntomas asociados con una respuesta inmune adversa o, en última instancia, reducir los síntomas provocados por el aumento de la respuesta inmune requerida.

40 El anticuerpo monoclonal se refiere a un anticuerpo altamente uniforme, producido por un solo clon de células B, que se fija como objetivo solo a un epítipo específico.

El anticuerpo policlonal se refiere a diferentes anticuerpos producidos mediante el uso de un receptor inmune de antígeno que contiene múltiples determinantes antigénicos para estimular múltiples clones de células B en el cuerpo, fijando como objetivo múltiples epítopos antigénicos.

45 En bioquímica, las quinasas son enzimas que transfieren grupos fosfato de moléculas donantes de alta energía (tales como ATP) a moléculas diana específicas (sustratos); y este proceso se denomina fosforilación; el inhibidor de quinasas se refiere a una clase de moléculas que pueden unirse con quinasas y reducir su actividad.

50 El otro agente terapéutico incluye, pero no se limita a uno o más de: daratumumab, elotuzumab, palbociclib, panobinostat, nivolumab, pembrolizumab, pemetrexed, topotecan, doxorubicina, bortezomib, gemcitabina, dacarbazina, biaxin, vincristina, azacitidina, CAR-T, rituximab, trastuzumab, inhibidor de PD-1, inhibidor de PD-L1, inhibidor de HDAC, reguladores de la vía de los receptores androgénicos distintos de los reguladores de la vía de los receptores androgénicos antes mencionados, docetaxel, inyección de clofarabina, Ublituximab, romidepsina, inhibidor de BTK, eritropoyetina, eltrombopag, minociclina y melfalán.

55 En otra realización, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del modulador de la vía de los receptores androgénicos o el compuesto hormonal en la composición farmacéutica o el kit de la presente invención puede ser menor que la cantidad eficaz cuando no se administra el compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico, metabolito y profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención.

60 En la presente invención, la cantidad del compuesto administrado, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz, la dosis, la dosis inicial y similares se refieren todos a la cantidad de un compuesto específico, por ejemplo, un compuesto benzoheterocíclico específico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico

65

farmacéuticamente aceptable del mismo, un modulador específico de la vía de los receptores androgénicos o una hormona específica, en lugar de una combinación de múltiples compuestos.

5 En la presente invención, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del modulador de la vía de los receptores androgénicos o el compuesto hormonal en el método y la guía para la administración se pueden encontrar en las patentes y solicitudes de patente publicadas citadas en esta memoria, y Wells et al, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) y otras bibliografías médicas.

10 La expresión "modulador de la vía de los receptores androgénicos" en la presente invención comprende inhibidor de andrógenos, inhibidor de los receptores androgénicos, inhibidor de la biosíntesis de andrógenos y otros fármacos que afectan la vía de los receptores androgénicos.

15 El término "hormonas" es una clase de sustancias químicas que son producidas por determinados tejidos de un cuerpo normal y luego se difunden en la sangre y son transportadas a otros tejidos del cuerpo por la circulación sanguínea para ejercer funciones fisiológicas especiales. Los compuestos hormonales incluyen sustancias químicas hormonales sintéticas o naturales.

20 Tal como se utiliza en esta memoria, cuando se hace referencia a una sal, composición y excipiente específicos como "farmacéuticamente aceptable", significa que la sal, la composición y el excipiente son generalmente no tóxicos, seguros y adecuados para su uso en un sujeto, preferiblemente un sujeto mamífero, más preferiblemente un sujeto humano.

25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en esta memoria se refiere a una sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de la sal incluyen, pero no se limitan a: sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, hidrosulfato, fosfato, fosfato ácido, sal del ácido isonicotínico, lactato, sal del ácido salicílico, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metano sulfonato, etano sulfonato, benceno sulfonato, p-tolueno sulfonato y embonato (es decir, 1-1-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos de la presente invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Sales alcalinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a sal de aluminio, sal de calcio, sal de litio, sal de magnesio, sal de potasio, sal de sodio, sal de zinc, sal de bismuto y sal de dietanolamina. Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002).

35 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "metabolito" se refiere a una sustancia activa producida por cambios en la estructura química que experimenta una molécula de fármaco in vivo, la sustancia activa es generalmente un derivado de la molécula de fármaco mencionada anteriormente y también puede modificarse químicamente.

40 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "polimorfo" se refiere a una o más estructuras cristalinas formadas por la diferente disposición de moléculas en el espacio reticular cuando cristalizan.

45 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "co-cristal" se refiere a un sistema multicomponente que comprende una o más moléculas de API (ingrediente farmacéutico activo) y una o más moléculas objeto (o ligando). En el co-cristal, las moléculas de API y las moléculas objeto (o ligando) existen como sólidos a temperatura ambiente cuando se utilizan solo en su forma pura (con el fin de distinguir el co-cristal del solvato o hidrato). De esta definición particular, se excluyen las sales en las que se produce un intercambio de protones significativo o completo entre las moléculas API y las moléculas huésped. En el co-cristal, API y ligandos interactúan a través de enlaces hidrógeno y otras posibles interacciones no covalentes. Cabe señalar que el propio co-cristal puede formar solvatos, incluyendo los hidratos. El objeto (o ligando) se refiere a otros ácidos, bases o compuestos no iónicos fisiológicamente aceptables.

50 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "solvato" se refiere a una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), la sal, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico, metabolito o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que además comprende una o más molécula(s) de disolvente incorporadas en la estructura cristalina. El solvato puede incluir una cantidad estequiométrica o una cantidad no estequiométrica de disolvente, y la molécula de disolvente en el disolvente puede existir en una disposición ordenada o no ordenada. El solvato que contiene una cantidad no estequiométrica de moléculas de disolvente puede obtenerse mediante la pérdida de al menos una molécula de disolvente (pero no todas) del solvato. En una realización particular, un solvato se refiere a un hidrato, lo que significa que el cristal del compuesto comprende, además, moléculas de agua, con moléculas de agua como el disolvente.

60 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "profármaco" se refiere a un derivado del compuesto que comprende un grupo funcional biológicamente reactivo de modo que el grupo funcional reactivo biológico se puede escindir del compuesto o puede reaccionar de otras formas para dar el compuesto en condiciones biológicas (in vivo o in vitro). Habitualmente, el profármaco es inactivo, o al menos tiene una actividad menor que el propio compuesto, de modo que el compuesto exhibe su actividad hasta que se escinde del grupo funcional biológicamente reactivo. El grupo

65

funcional biológicamente reactivo se puede hidrolizar u oxidar en condiciones biológicas para dar el compuesto. Por ejemplo, el profármaco puede contener un grupo hidrolizable biológicamente. Ejemplos del grupo biológicamente hidrolizable incluyen, pero no se limitan a: un fosfato biológicamente hidrolizable, un éster biológicamente hidrolizable, una amida biológicamente hidrolizable, un éster carbónico biológicamente hidrolizable, un carbamato biológicamente hidrolizable y un ureido biológicamente hidrolizable. Para una revisión del profármaco, véase, por ejemplo, J. Rautio et al., *Nature Reviews Drug Discovery* (2008) 7, 255-270 y *Prodrugs: Challenges and Rewards* (V Stella et al. ed., Springer, 2007).

El compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo en la combinación de la presente invención puede contener uno o más centros asimétricos ("estereoisómero"). Tal como se utiliza en esta memoria, el término "estereoisómero" se refiere a todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros, isómeros endo-exo, atropisómeros, regioisómeros, isómeros cis y trans. El "estereoisómero" en esta memoria también incluye "estereoisómero puro" y "estereoisómero enriquecido" o "isómero racémico" de los diversos estereoisómeros antes mencionados. Estos estereoisómeros pueden prepararse de acuerdo con un proceso de síntesis asimétrico, o pueden separarse, purificarse y enriquecerse mediante un proceso de separación quiral (que incluye, pero no se limita a cromatografía en capa fina, cromatografía rotatoria, cromatografía en columna, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alta presión) y pueden también obtenerse mediante separación quiral mediante unión (tal como unión química) o salificación (tal como unión física) con otro u otros compuestos quirales. La expresión "estereoisómero puro" en esta memoria se refiere a un estereoisómero del compuesto con un contenido en masa de no menos del 95% con respecto a otros estereoisómeros del compuesto. La expresión "estereoisómero enriquecido" en esta memoria se refiere a un estereoisómero del compuesto con un contenido en masa de no menos del 50% con respecto a otros estereoisómeros del compuesto. La expresión "isómero racémico" en esta memoria se refiere a un estereoisómero del compuesto con un contenido en masa igual al de otros estereoisómeros del compuesto.

Tal como se utiliza en esta memoria, D representa hidrógeno enriquecido en deuterio y H representa hidrógeno no enriquecido en deuterio. Compuesto "enriquecido con deuterio" significa que la abundancia de deuterio en cualquier sitio relevante en el compuesto de fórmula (I), la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo es mayor que su abundancia natural en ese sitio (0,0156%). Sí, en los compuestos "enriquecidos con deuterio", la abundancia de deuterio en cualquiera de sus sitios relacionados puede estar en el intervalo de 0,0156% a 100%. Un ejemplo de un procedimiento para obtener compuestos enriquecidos con deuterio es intercambiar hidrógeno con deuterio o sintetizar el compuesto a partir de material de partida enriquecido con deuterio.

Basado en el conocimiento general en la técnica, el símbolo H puede omitirse en el sitio no enriquecido con deuterio. "No enriquecido con deuterio" se refiere a hidrógeno en la naturaleza, es decir, en forma de mezcla isotópica de H (hidrógeno o protio), D (^2H o deuterio) y T (^3H o tritio).

La expresión "compuesto isotópico" utilizada en esta memoria se refiere al compuesto como se muestra en la fórmula (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el co-cristal, el estereoisómero, el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo que contiene uno o más isótopo(s) atómico(s) con abundancia natural o no natural. Isótopos atómicos con abundancia no natural incluyen, pero no se limitan a: deuterio (^2H o D), tritio (^3H o T), yodo-125 (^{125}I), fósforo-32 (^{32}P), carbono-13 (^{13}C) o carbono-14 (^{14}C). El compuesto isotópico mencionado anteriormente también se puede utilizar como un agente terapéutico o de diagnóstico (es decir, un agente de desarrollo interno) o una herramienta de investigación. Todas las variantes isotópicas del compuesto de la presente invención, sean radiactivas o no, están incluidas en el alcance de la presente invención.

La expresión "compuesto isotópico" utilizada en esta memoria se refiere al compuesto como se muestra en la fórmula (I), la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo que contiene uno o más isótopo(s) atómico(s) con abundancia no natural. La expresión "enriquecido con isótopos" se refiere también al compuesto como se muestra en la fórmula (I), la sal, el solvato, el polimorfo, el co-cristal, el estereoisómero, el compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo que contiene al menos un átomo isotópico con abundancia no natural.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "sujeto" o "paciente" se refiere a cualquier animal a tratar o tratado con el compuesto o la composición de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, preferiblemente un mamífero y lo más preferiblemente un ser humano. El término "mamífero" utilizado en esta memoria incluye cualquier mamífero. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a ganado, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, monos, seres humanos y similares, lo más preferiblemente seres humanos. En una realización, los términos «tratar» y «tratando» se refieren a una mejora, prevención o reversión de una enfermedad o afección o al menos uno de los síntomas identificables de la misma, tales como tratar el cáncer mediante la reducción o estabilización de los síntomas del cáncer o la afección. En otra realización, "tratar" o "tratando" se refiere a una mejora, prevención o reversión de al menos un parámetro corporal mensurable de una enfermedad o afección que se está tratando, pero que puede no identificarse en un mamífero. Sin embargo, en otra realización, el término «tratar» o «tratando» se refiere a ralentizar la progresión de una enfermedad o afección, en física, tal como estabilizar síntomas

identificables, o en fisiología, tal como estabilizar parámetros físicos, o en ambos. En otra realización, el término "tratar" o "tratando" se refiere a retrasar el desarrollo de una enfermedad o síntoma.

5 En algunas realizaciones, la combinación, la composición farmacéutica o el kit se administra con un propósito de prevención. Tal como se utiliza en esta memoria, "prevenir" o "previniendo" se refiere a una reducción del riesgo de contraer una enfermedad o afección dada. En una realización preferida, la combinación, composición farmacéutica o kit designado se administra con un propósito de prevención a un sujeto, tal como un sujeto con antecedentes familiares o tendencia a cáncer o enfermedad autoinmune.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto o la composición (que buscan investigadores, veterinarios, médicos u otro personal clínico) que puede provocar una respuesta biológica o médica en un sistema de tejido, un animal o una persona, lo que puede incluir el alivio de los síntomas de la enfermedad o síntoma que está siendo tratado. En una realización preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad que es suficiente para tratar, mejorar o prevenir eficazmente el cáncer, la afección o la angiogénesis indeseable.

15 La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto activo o medicamento (buscado por investigadores, veterinarios, médicos u otro personal clínico) que puede inhibir el desarrollo de una enfermedad en un sujeto. Una cantidad profilácticamente eficaz del compuesto se refiere a una cantidad del agente terapéutico utilizado solo o en combinación con otro compuesto activo, que puede proporcionar un beneficio terapéutico para tratar o prevenir la enfermedad, afección o trastorno.

20 Cada una de las condiciones preferidas mencionadas anteriormente se puede combinar aleatoriamente sin apartarse del conocimiento común en la técnica, formando con ello diversas realizaciones preferidas de la presente invención.

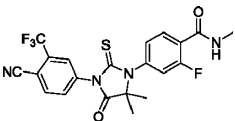
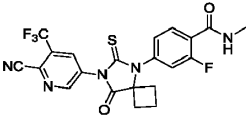
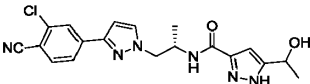
25 A menos que se especifique lo contrario, la forma en singular del término utilizado en esta memoria, "un" o "una", también incluye un significado en plural.

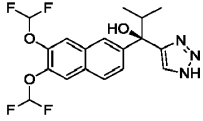
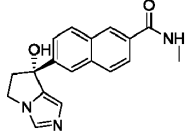
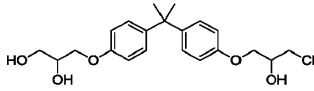
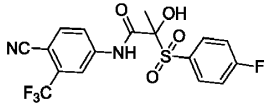
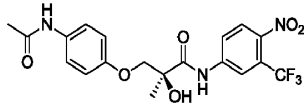
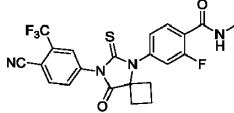
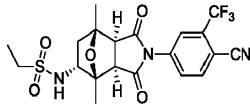
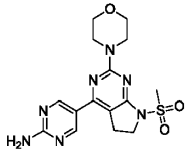
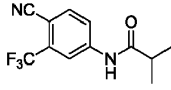
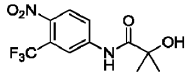
30 A menos que se especifique lo contrario, el término "o" o "y" utilizado en esta memoria se refiere a "y/o".

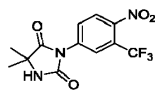
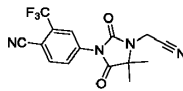
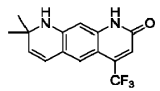
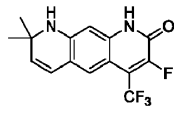
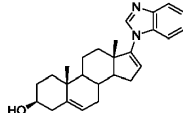
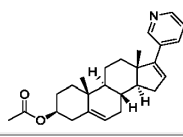
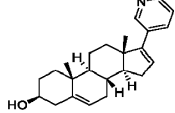
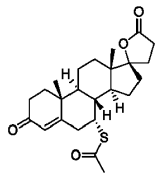
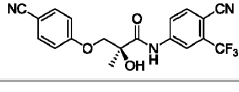
En esta memoria se citan o describen diversas publicaciones, artículos y patentes. La cita o descripción de estas referencias o la discusión sobre ellas pretende ilustrar los antecedentes de la presente invención, pero no significa que el contenido de las mismas forme parte de la técnica anterior de la presente invención.

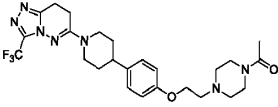
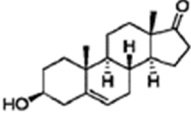
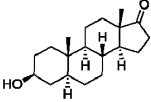
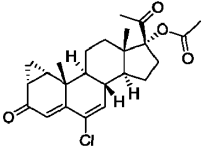
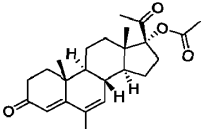
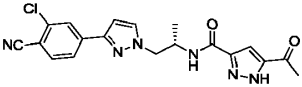
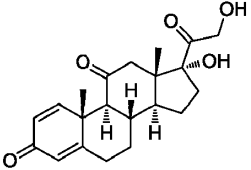
35 A menos que se defina de otro modo, todos las expresiones y términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por una persona ordinaria experta en la técnica a la que pertenece esta invención. De lo contrario, el significado de determinados términos y expresiones utilizados en esta memoria tiene el significado recogido en esta descripción.

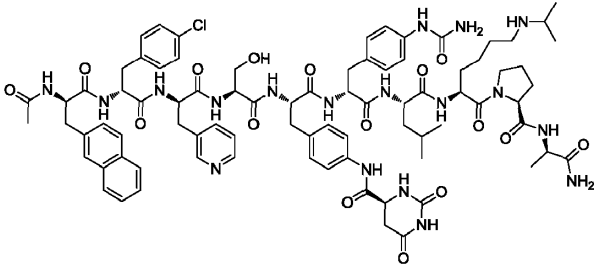
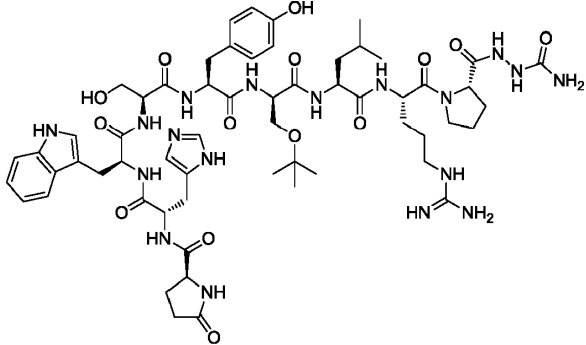
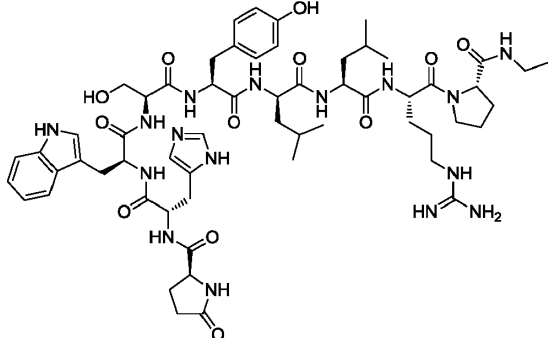
40 En la presente invención, las estructuras del modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal son las siguientes:

Enzalutamida	
ARN-509 (Apalutamida)	
ODM-201 (BAY-1841788)	

VT-464	
Orteronel (TAK-700)	
EPI-001	
Bicalutamida	
Andarina (GTx-007)	
RD162	
BMS-641988	
CH5137291	
Flutamida	
Hidroxi-flutamida	

Nilutamida	
RU58642	
LG 120907	
LG105	
Galeterona (TOK-001)	
Acetato de Abiraterona	
Abiraterona	
Espironolactona	
MK-2866 (GTx-024)	

<p>AZD3514</p>	 <p>The structure of AZD3514 features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 1,2,4-triazole ring, which has a trifluoromethyl (F₃C) group at the 5-position. The other nitrogen of the piperazine is connected via a methylene bridge to a para-substituted phenyl ring. This phenyl ring is further linked via another methylene bridge to a second piperazine ring, which is substituted with an acetyl group (CH₃CO) on its nitrogen.</p>
<p>Dehidroepiandrosterona</p>	 <p>The structure of Dehidroepiandrosterona (DHEA) is a steroid nucleus with a ketone group at C-3, a double bond between C-4 and C-5, and a methyl group at C-10. It lacks the hydroxyl group at C-17 and the acetyl group at C-17 that are present in androstanoic steroids.</p>
<p>Epiandrosterona</p>	 <p>The structure of Epiandrosterona is a steroid nucleus with a hydroxyl group at C-3, a double bond between C-4 and C-5, and a methyl group at C-10. It has a hydroxyl group at C-17 and lacks the acetyl group at C-17.</p>
<p>Acetato de Ciproterona</p>	 <p>The structure of Acetato de Ciproterona (Ciproterone acetate) is a steroid nucleus with a ketone group at C-3, a double bond between C-4 and C-5, a methyl group at C-10, a chlorine atom at C-13, and an acetyl group at C-17. It also has a methyl group at C-13.</p>
<p>Acetato de Megestrol</p>	 <p>The structure of Acetato de Megestrol (Megestrol acetate) is a steroid nucleus with a ketone group at C-3, a double bond between C-4 and C-5, a methyl group at C-10, and an acetyl group at C-17. It has a methyl group at C-13.</p>
<p>ORM-15341</p>	 <p>The structure of ORM-15341 is a small molecule consisting of a 5-chloro-2-cyano-4-((1H-imidazol-2-yl)methyl)phenyl group connected via a methylene bridge to a methylene group, which is further connected to a methylene group. This methylene group is attached to the nitrogen of a 1H-imidazole ring, which has an acetyl group (CH₃CO) at the 4-position.</p>
<p>Prednisona</p>	 <p>The structure of Prednisona is a steroid nucleus with a ketone group at C-3, a double bond between C-4 and C-5, a methyl group at C-10, a hydroxyl group at C-11, and a hydroxyl group at C-17. It has a methyl group at C-13.</p>

Degarelix	
Acetato de Goserelina	
Acetato de Leuprolida	

Los reactivos utilizados en la presente invención están todos disponibles comercialmente. El compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos en la presente invención pueden ser preparados por personas expertas en la técnica de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos en la técnica, o pueden sintetizarse fácilmente de acuerdo con la bibliografía o patentes publicadas, tales como WO2016065980, WO9803502, WO2010056344, WO2012079022, WO2012015986, WO2011100380, WO2014116573, WO2008039489, WO2014110558, WO2014039421, WO2006124118, etcétera.

El efecto positivo de la presente invención es que la combinación de la presente invención puede inhibir el crecimiento de células de cáncer de próstata de manera más eficaz. Existe un efecto sinérgico entre cada uno de los componentes en la combinación.

Descripción detallada de las realizaciones

La invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, pero no debe considerarse que la invención está limitada al alcance de los ejemplos. Los métodos experimentales que no se especifican en detalle en los siguientes ejemplos son aquellos de acuerdo con métodos y condiciones convencionales, o de acuerdo con los manuales del producto.

Realización de efecto 1 ensayo de proliferación celular CTG

Ensayo in vitro del efecto inhibitorio del compuesto en combinación con moduladores de la vía de los receptores androgénicos sobre la proliferación de células cancerosas de próstata.

5 El efecto de inhibición de los compuestos, tales como B101, B102, B103, B104, B105, B106, C111 y similares, moduladores de la vía de los receptores androgénicos, compuestos hormonales, solos o en combinación entre sí, en la proliferación de células de cáncer de próstata se testaron en células Vcap (células de cáncer de próstata receptor androgénico (+)) (ATCC, número de catálogo CRL-2876). La operación experimental específica fue la siguiente: se inocularon 5×10^3 células Vcap por pocillo en placas de 96 pocillos con fondo transparente y pared blanca (Corning, número de catálogo CLS3903).

10 Ensayo in vitro del efecto inhibitor del compuesto en combinación con moduladores de la vía de los receptores androgénicos sobre la proliferación de células cancerosas de próstata.

15 El efecto de inhibición de los compuestos, tales como B101, B102, B103, B104, B105, B106, C111 y similares, moduladores de la vía de los receptores androgénicos, compuestos hormonales, solos o en combinación entre sí, en la proliferación de células de cáncer de próstata se testaron en células Vcap (células de cáncer de próstata receptor androgénico (+)) (ATCC, número de catálogo CRL-2876). La operación experimental específica fue la siguiente: 5×10^3 células Vcap por pocillo fueron inoculadas en placas de 96 pocillos con fondo transparente y pared blanca (Corning, número de catálogo CLS3903) que contienen el medio específico, y se cultivaron en una incubadora a 37 °C y 5% de CO₂ durante 24 horas. Los compuestos testados y los moduladores de la vía del receptor androgénico se prepararon en una solución madre 150 mM con DMSO (Sigma, número de catálogo 276855), se diluyeron con medio de cultivo a las concentraciones deseadas (la concentración final de DMSO es 0,2%) y luego se añadieron a cada uno de los pocillos, 2 pocillos/concentración, seguido de incubación en una incubadora a 37 °C, 5% de CO₂ durante 5 días. Los compuestos testados se utilizaron solos o en combinación con otros moduladores de la vía de los receptores androgénicos y/o compuestos hormonales, respectivamente. Los fármacos de combinación fueron: Enzalutamida (Selleck, número de catálogo S1250), ARN-509 (Selleck, número de catálogo S2840), acetato de Abiraterona (Selleck, número de catálogo S2246), Galeterona (Selleck, número de catálogo S2803), ODM-201 (Kangpu Biopharmaceuticals, Ltd.) o Prednisona (Selleck, número de catálogo S1622). El ajuste de la concentración de cada uno de los fármacos se muestra en las siguientes tablas de resultados experimentales. Después de eso, se añadieron 100 µl de reactivo de ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo® (Promega, número de catálogo G7570) a cada uno de los pocillos y se mezcló bien en un vibrador durante 10 minutos para inducir la lisis celular. La placa de 96 pocillos se colocó a temperatura ambiente durante 10 minutos, con el fin de estabilizar su señal de luminiscencia. Se pegó una membrana de fondo blanco sobre el fondo de la placa y la placa se testó utilizando EnSpire. Los datos fueron procesados por el software Graphpad/Prism y Calcsyn para calcular la tasa promedio de inhibición de la proliferación celular o tasa de supervivencia para cada uno de los compuestos o el índice de sinergia de la combinación de fármacos, y los resultados experimentales específicos se muestran en las Tablas 1-12.

35

Tabla 1 Tasa de inhibición de la proliferación de células Vcap: la combinación de B105 y Enzalutamida

		B105 (µM)									
		300,00	100,00	33,33	11,11	3,70	1,23	0,41	0,14	0,05	0,00
Enzalutamida	11,1	62,2	64,6	65,4	64,6	62,5	63,4	60,2	59,2	52,3	38,9
e (µM)	1	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	3,70	65,8 %	67,7 %	67,3 %	67,8 %	67,0 %	64,5 %	63,9 %	59,8 %	53,4 %	38,2 %
	1,23	62,9 %	63,2 %	64,5 %	66,4 %	64,6 %	61,8 %	60,2 %	54,1 %	48,2 %	30,0 %
	0,41	55,4 %	51,9 %	53,0 %	52,3 %	50,5 %	49,7 %	48,1 %	45,4 %	37,1 %	29,5 %
	0,14	41,0 %	39,7 %	41,4 %	40,9 %	37,8 %	38,5 %	39,7 %	36,2 %	28,3 %	20,8 %
	0,05	33,3 %	29,5 %	34,6 %	33,8 %	32,2 %	33,5 %	33,6 %	31,9 %	25,8 %	17,7 %
	0,00	22,8 %	25,1 %	27,4 %	27,0 %	25,9 %	26,3 %	28,2 %	23,9 %	17,4 %	6,5%

Notas de la tabla 1: La tasa de inhibición de la proliferación celular (%) se midió después de procesar las células Vcap con diferentes concentraciones de B105 y Enzalutamida solas o en combinación durante 5 días. El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, la tasa de inhibición en las células Vcap fue del 26,3% cuando se utilizó B105 solo (concentración de 1,23 µM), la tasa de inhibición en las células Vcap fue del 30% cuando se utilizó Enzalutamida sola (concentración de 1,23 µM) y la tasa de inhibición en las células Vcap fue del 61,8% cuando se combinaron las dos (1,23 µM de B105 y 1,23 µM de Enzalutamida).

Tabla 2 Índice de sinergismo de la combinación de B105 y Enzalutamida (realización de análisis de sinergismo sobre los datos experimentales de la combinación de fármacos en la tabla 1)

		B105 (µM)								
		300,00	100,00	33,33	11,11	3,70	1,23	0,41	0,14	0,05
Enzalutamida (µM)	11,11	0,018	0,011	0,01	0,011	0,017	0,014	0,027	0,033	0,126
	3,70	0,003	0,002	0,002	0,002	0,002	0,004	0,004	0,01	0,034
	1,23	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001	0,002	0,003	0,01	0,03
	0,41	0,003	0,005	0,004	0,005	0,007	0,008	0,01	0,017	0,088
	0,14	0,014	0,018	0,013	0,014	0,026	0,023	0,018	0,036	0,201
	0,05	0,024	0,055	0,018	0,021	0,03	0,023	0,022	0,032	0,132

Notas de la tabla 2: El análisis de sinergismo se llevó a cabo sobre los datos experimentales de la combinación de fármacos de B105 y Enzalutamida en la tabla 1 para dar los datos de la Tabla 2 que mostraron un fuerte sinergismo cuando los dos fármacos se utilizan en combinación.

Notas del índice de sinergismo de la combinación de fármacos (el mismo a continuación): < 0,1: sinergismo muy fuerte; 0,1-0,3: sinergismo fuerte; 0,3-0,7: sinergismo; 0,7-0,85: sinergismo leve; 0,85-0,90: sinergismo ligero; 0,90-1,10: aproximadamente acción aditiva; 1,10-1,20: antagonismo ligero; 1,20-1,45: antagonismo leve; 1,45-3,3: antagonismo; 3,3-10: antagonismo fuerte; > 10: antagonismo muy fuerte.

5 Tabla 3: Tasa de inhibición de la proliferación de células Vcap: la combinación de C111 y Enzalutamida

		C111 (µM)									
		300,00	100,00	33,33	11,11	3,70	1,23	0,41	0,14	0,05	0,00
Enzalutamida (µM)	11,11	68,8 %	64,2 %	62,8 %	58,3 %	57,0 %	55,7 %	54,0 %	53,5 %	53,3 %	36,6 %
	3,70	70,7 %	64,4 %	58,5 %	57,5 %	55,2 %	52,9 %	54,3 %	51,6 %	51,9 %	37,0 %
	1,23	70,1 %	64,3 %	59,5 %	57,0 %	52,2 %	54,7 %	51,1 %	52,5 %	49,8 %	36,8 %
	0,41	61,6 %	53,1 %	48,3 %	47,5 %	45,5 %	42,1 %	44,9 %	40,7 %	41,1 %	33,9 %
	0,14	54,0 %	43,3 %	44,9 %	44,4 %	36,4 %	42,0 %	40,9 %	41,4 %	38,3 %	27,7 %
	0,05	44,4 %	38,4 %	37,9 %	33,8 %	34,6 %	34,7 %	30,2 %	31,7 %	29,8 %	17,0 %
	0,00	33,9 %	31,6 %	29,1 %	28,8 %	25,4 %	23,4 %	24,9 %	20,9 %	19,6 %	6,9%

Notas de la tabla 3: La tasa de inhibición de la proliferación celular (%) se midió después de procesar las células Vcap con diferentes concentraciones de C111 y Enzalutamida solas o en combinación durante 5 días. El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, la tasa de inhibición en las células Vcap fue del 23,4% cuando se utilizó C111 solo (concentración de 1,23 µM), la tasa de inhibición en las células Vcap fue del 36,8% cuando se utilizó Enzalutamida sola (concentración de 1,23 µM) y la tasa de inhibición en las células Vcap fue del 54,7% cuando se combinaron las dos (1,23 µM de C111 y 1,23 µM de Enzalutamida).

Tabla 4 Índice de sinergismo de la combinación de C111 y Enzalutamida (realización de análisis de sinergismo sobre los datos experimentales de la combinación de fármacos en la tabla 3)

		C111 (µM)								
		300,00	100,00	33,33	11,11	3,70	1,23	0,41	0,14	0,05
Enzalutamida (µM)	11,11	0,001	0,005	0,007	0,02	0,028	0,038	0,056	0,063	0,066
	3,70	0	0,002	0,006	0,008	0,014	0,024	0,018	0,033	0,031
	1,23	0	0,001	0,002	0,003	0,009	0,005	0,012	0,009	0,017
	0,41	0	0,003	0,008	0,009	0,015	0,034	0,017	0,047	0,043
	0,14	0,001	0,011	0,006	0,007	0,049	0,012	0,015	0,014	0,029
	0,05	0,006	0,036	0,023	0,065	0,033	0,027	0,092	0,057	0,094

ES 2 884 064 T3

	C111 (µM)								
	300,00	100,00	33,33	11,11	3,70	1,23	0,41	0,14	0,05

Notas de la tabla 4: El análisis de sinergismo se llevó a cabo sobre los datos experimentales de la combinación de fármacos de C111 y Enzalutamida en la tabla 3 para dar los datos de la Tabla 4 que mostraron un fuerte sinergismo cuando los dos fármacos se utilizan en combinación.

Tabla 5: Tasa de supervivencia de las células Vcap: compuesto testado solo, compuesto testado en combinación con Enzalutamida o ARN-509

compuesto testado	compuesto testado solo			en combinación con Enzalutamida 1 µM			en combinación con ARN-509 1 µM		
	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM
Enzalutamida	52,3%	54,0%	74,5%						
ARN-509	48,9%	52,2%	81,8%						
B101	64,7%	65,4%	77,7%	24,4%	25,2%	30,6%	24,5%	24,3%	29,3%
B105	72,7%	72,5%	83,3%	27,5%	27,5%	31,6%	27,0%	28,0%	30,6%
C111	77,0%	81,0%	81,5%	36,6%	35,8%	36,3%	37,3%	35,6%	37,0%

Notas de la tabla 5: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, las tasas de supervivencia celular fueron 65,4%, 72,5%, 81,0%, 54,0% y 52,2% cuando se utilizaron B101, B105, C111, enzalutamida y ARN-509 solo respectivamente a 1,0 µM. Las tasas de supervivencia celular fueron del 25,2%, 27,5% y 35,8% cuando se utilizó B101, B105 o C111 1,0 µM en combinación con enzalutamida 1,0 µM, respectivamente. Las tasas de supervivencia celular fueron del 24,3%, 28,0% y 35,6% cuando se utilizó B101, B105 o C111 1,0 µM en combinación con enzalutamida 1,0 µM, ARN-509 respectivamente.

5 Tabla 6: Tasa de supervivencia de células Vcap: compuesto testado solo, compuesto testado en combinación con Galeterona o Acetato de Abiraterona

compuesto testado	compuesto testado solo			en combinación con Galeterona 1 µM			en combinación con acetato de Abiraterona 1 µM		
	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM
B101	64,7%	65,4%	77,7%	32,5%	34,4%	38,6%	52,9%	56,6%	61,8%
B105	72,7%	72,5%	83,3%	36,3%	36,7%	40,9%	58,0%	57,1%	65,0%
C111	77,0%	81,0%	81,5%	47,8%	47,0%	46,6%	66,1%	68,5%	65,5%
Galeterona	19,3%	62,8%	95,9%						
Acetato de Abiraterona	31,4%	91,7%	106,3%						

Notas de la tabla 6: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, las tasas de supervivencia celular fueron 65,4%, 72,5%, 81,0%, 62,8% y 91,7% cuando se utilizaron B101, B105, C111, Galeterona y acetato de Abiraterona solo respectivamente a 1,0 µM. Las tasas de supervivencia celular fueron del 34,4%, 36,7% y 47,0% cuando se utilizó B101, B105 o C111 1,0 µM en combinación con Galeterona 1,0 µM, respectivamente. Las tasas de supervivencia celular fueron del 56,6%, 57,1% y 68,5% cuando se utilizó B101, B105 o C111 1,0 µM en combinación con acetato de Abiraterona 1,0 µM, respectivamente.

10 Tabla 7: Tasa de supervivencia de células Vcap: compuesto testado solo, compuesto testado en combinación con ODM-201

compuesto testado	compuesto testado solo			en combinación con ODM-201 1 µM		
	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM
ODM-201	75,4%	69,0%	90,7%			
B101	65,8%	71,1%	81,7%	32,5%	37,1%	43,8%

ES 2 884 064 T3

compuesto testado	compuesto testado solo			en combinación con ODM-201 1 μ M		
	10 μ M	1 μ M	0,1 μ M	10 μ M	1 μ M	0,1 μ M
B105	65,5%	69,7%	77,9%	32,2%	36,6%	43,3%
C111	63,3%	72,0%	76,3%	37,2%	43,1%	45,9%

Notas de la tabla 7: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, las tasas de supervivencia celular fueron 69,0%, 71,1%, 69,7% y 72,0%, respectivamente cuando se utilizaron ODM-201, B101, B105 y C111 solo a 1,0 μ M. Las tasas de supervivencia celular fueron del 37,1%, 36,6% y 43,1% cuando se utilizó B101, B105 o C111 1,0 μ M en combinación con ODM-201 1,0 μ M, respectivamente.

Tabla 8: Tasa de supervivencia de las células Vcap: B105 en combinación con Enzalutamida, ARN-509, Prednisona, Galeterona o acetato de Abiraterona respectivamente

combinación de fármacos	B105		Enzalutamida		ARN-509		Prednisona	Galeterona	Acetato de Abiraterona	Tasa de supervivencia de las células
	1µM	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM	1µM	1µM	
combinación de 2 fármacos	v					v				51,8%
		v				v				54,5%
			v			v				84,6%
	v							v		50,9%
		v						v		52,4%
			v					v		59,5%
	v								v	51,7%
		v							v	50,7%
			v						v	69,7%
					v		v			47,4%
							v		54,3%	
						v			79,6%	
				v				v	46,5%	
					v			v	50,8%	
						v			61,0%	
				v				v	46,6%	
					v			v	50,5%	
						v		v	68,9%	
v							v		50,4%	
		v						v	49,5%	
			v					v	54,3%	
v								v	46,3%	

combinación de fármacos	B105 1µM	Enzalutamida		ARN-509			Prednisona 1µM	Galeterona 1µM	Acetato de Abiraterona 1µM	Tasa de supervivencia de las células
		10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM				
		v					v		v	45,9%
			v				v		v	68,5%
					v		v	v		46,2%
						v	v	v		47,5%
						v	v	v		58,3%
					v		v		v	44,1%
						v	v		v	46,1%
							v		v	69,3%
combinación de 3 fármacos	v					v	v	v		35,6%
	v						v		v	53,1%
	v	v						v		23,9%
	v	v							v	23,0%
	v	v					v			24,5%
	v				v			v		21,7%
	v				v				v	22,8%
	v				v		v			25,5%
	v	v						v		22,8%
	v	v							v	22,0%
	v	v					v			22,6%
	v				v			v		21,6%
	v				v				v	22,7%
	v				v		v			23,6%
	v					v		v		27,6%

combinación de fármacos	B105		Enzalutamida		ARN-509			Prednisona	Galeterona	Acetato de Abiraterona	Tasa de supervivencia de las células
	1,0 μM	10 μM	1,0 μM	0,1 μM	10 μM	1 μM	0,1 μM	1 μM	1 μM	1 μM	
combinación de 4 fármacos	V		V							V	37,0%
	V		V					V			46,4%
	V						V		V		27,9%
	V						V			V	32,5%
	V						V				39,8%
	V	V						V	V		28,8%
	V	V						V		V	27,3%
	V				V			V			23,8%
	V				V			V		V	22,2%
	V		V					V	V		25,5%
	V		V					V		V	25,9%
	V					V		V	V		25,5%
V						V			V	23,4%	
V			V				V	V		28,8%	
V			V				V		V	38,8%	
V							V	V		27,1%	
V							V	V	V	32,7%	

«V» se refiere a los componentes contenidos en la combinación. El espacio en blanco indica que el componente no estaba contenido. Lo mismo a continuación.

Notas de la tabla 8: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, la tasa de supervivencia celular fue del 50,7% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 μM en combinación con acetato de Abiraterona 1,0 μM. La tasa de supervivencia celular disminuyó al 22,0% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 μM en combinación con acetato de Abiraterona 1,0 μM y B105 1,0 μM. La tasa de supervivencia celular fue del 45,9% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 μM en combinación con Prednisona 1,0 μM y acetato de Abiraterona 1,0 μM. La tasa de supervivencia celular disminuyó al 25,9% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 μM en combinación con Prednisona 1,0 μM y acetato de Abiraterona 1,0 μM y B105 1,0 μM.

Tabla 9 Tasa de supervivencia de las células Vcap: C111 en combinación con Enzalutamida, ARN-509, Prednisona, Galeterona o acetato de Abiraterona respectivamente

Combinación de fármacos	C111		Enzalutamida		ARN-509			Prednisona	Galeterona	Acetato de Abiraterona	Tasa de supervivencia de las células
	1µM	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM	1µM	1µM	1µM	
	v		v					v	v		51,4%
			v					v	v		52,8%
				v				v	v		64,1%
	v							v		v	50,2%
			v					v		v	49,8%
				v				v		v	68,1%
					v			v	v		48,7%
						v		v	v		54,0%
							v	v	v		57,4%
					v			v		v	48,4%
						v		v		v	55,5%
	v						v	v		v	66,5%
	v							v	v		41,9%
	v							v		v	64,9%
combinación de 3 fármacos	v	v							v		39,0%
	v	v								v	38,4%
	v	v						v			38,8%
	v				v				v		34,3%
	v				v					v	34,1%
	v				v			v			35,4%
	v		v						v		37,2%
	v		v							v	40,1%
	v		v					v			41,6%

Combinación de fármacos	C111		Enzalutamida		ARN-509			Prednisona	Galeterona	Acetato de Abiraterona	Tasa de supervivencia de las células
	1,0 μM	1,0 μM	1,0 μM	0,1 μM	1,0 μM	0,1 μM	1,0 μM	1,0 μM	1,0 μM		
	v				v			v			39,5%
	v				v					v	38,8%
	v				v		v				38,8%
	v			v				v			44,4%
	v			v						v	49,6%
	v			v			v				56,7%
	v					v		v			42,6%
	v					v				v	47,7%
	v					v		v			60,0%
	v	v					v	v			36,3%
	v	v					v			v	38,1%
	v					v		v			34,5%
	v					v				v	33,2%
	v						v	v			36,4%
	v	v					v			v	35,3%
	v					v		v			34,9%
	v					v				v	33,2%
	v			v			v	v			35,8%
	v			v			v			v	40,8%
	v						v	v			34,1%
	v						v	v		v	41,3%

combinación de 4 fármacos

Notas de la tabla 9: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, la tasa de supervivencia celular fue del 50,7% (en la tabla 8) cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 μM en combinación con acetato de Abiraterona 1,0 μM. La tasa de supervivencia celular disminuyó al 40,1% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 μM en combinación con acetato de Abiraterona 1,0 μM y C111 1,0 μM. La tasa de supervivencia celular fue del 49,8% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 μM en combinación con Prednisona 1,0 μM y acetato de Abiraterona 1,0 μM. La tasa de supervivencia celular disminuyó al 35,3% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 μM en combinación con Prednisona 1,0 μM, acetato de Abiraterona 1,0 μM y C111 1,0 μM.

Tabla 10: Tasa de supervivencia de las células Vcap: B101 en combinación con Enzalutamida, ARN-509, Prednisona, Galeterona o acetato de Abiraterona respectivamente

Combinación de fármacos	B101 1µM	Enzalutamida		ARN-509			Prednisona 1µM	Galeterona 1µM	Acetato de Abiraterona 1µM	Tasa de supervivencia de las células
		10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM				
combinación de 3 fármacos		v					v	v		56,1%
			v				v	v		54,1%
				v			v	v		60,1%
		v					v		v	50,2%
			v				v		v	51,3%
				v			v		v	69,1%
					v		v	v		49,8%
						v	v	v		51,8%
							v	v		65,1%
						v	v	v	v	47,6%
							v	v	v	48,2%
							v	v	v	71,8%
		v					v	v		37,5%
		v					v	v	v	57,6%
		v	v					v		29,0%
		v	v						v	26,2%
	v	v					v		27,5%	
	v				v				24,3%	
	v				v			v	25,6%	
	v				v		v		26,6%	
	v	v					v		26,6%	
	v	v						v	26,7%	
	v	v				v			27,0%	
	v				v		v		25,8%	
	v				v			v	25,4%	
	v				v		v		24,9%	
	v					v		v	30,5%	
	v				v			v	40,1%	

Combinación de fármacos	B101		Enzalutamida		ARN-509			Prednisona	Galeterona	Acetato de Abiraterona	Tasa de supervivencia de las células
	1µM	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM	1µM	1µM	1µM	
	v		v					v			48,6%
	v						v		v		32,3%
	v						v			v	35,1%
	v						v				45,3%
	v	v						v			28,3%
	v	v						v		v	29,3%
	v					v		v			22,5%
	v				v			v		v	21,7%
	v		v					v			27,4%
	v		v					v		v	27,2%
	v						v	v			25,0%
	v						v			v	24,6%
	v							v			26,2%
	v		v					v		v	34,9%
	v						v	v			28,7%
	v						v	v		v	33,3%

combinación de 4 fármacos

Notas de la tabla 10: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, la tasa de supervivencia celular fue del 50,7% (en la tabla 8) cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con acetato de Abiraterona 1,0 µM. La tasa de supervivencia celular disminuyó al 26,7% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con acetato de Abiraterona 1,0 µM y B101 1,0 µM. La tasa de supervivencia celular fue del 51,3% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con Prednisona 1,0 µM y acetato de Abiraterona 1,0 µM. La tasa de supervivencia celular disminuyó al 27,2% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con Prednisona 1,0 µM, acetato de Abiraterona 1,0 µM y B101 1,0 µM.

Tabla 11: Tasa de supervivencia de las células Vcap: compuesto testado solo, compuesto testado en combinación con B101 o B105

compuesto testado	compuesto testado solo			en combinación con B101 1 µM			en combinación con B105 1 µM		
	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µ M
B101	73,3%	77,9%	83,3%	/	/	/	/	/	/
B105	80,0%	79,1%	81,5%	/	/	/	/	/	/
Prednisona	99,4%	99,7%	99,1%	75,3 %	76,9 %	84,0%	79,7 %	80,6 %	87,5%
bicalutamida	92,0%	94,0%	99,2%	64,0 %	66,5 %	70,5%	63,4 %	67,3 %	75,9%
MK-2866	69,4%	77,4%	76,5%	52,7 %	63,6 %	61,4%	52,5 %	59,7 %	62,6%
ARN-509	61,9%	70,4%	95,9%	38,4 %	39,2 %	42,7%	38,0 %	38,6 %	45,3%
Andarina	69,4%	82,7%	85,6%	53,8 %	65,5 %	69,8%	53,5 %	64,6 %	71,1%
Flutamida	73,1%	96,7%	105,4 %	42,8 %	65,1 %	80,4%	43,8 %	64,6 %	76,5%
Dehidroepiandrosterona	100,4 %	102,4 %	101,2 %	75,4 %	84,5 %	85,6%	72,9 %	78,6 %	84,2%
Epiandrosterona	90,4%	82,0%	87,3%	79,8 %	71,1 %	71,0%	77,4 %	64,6 %	71,5%
Acetato de Ciproterona	83,5%	96,0%	97,2%	78,9 %	85,0 %	85,0%	79,4 %	84,0 %	82,1%
Acetato de Megestrol	88,9%	102,9 %	99,7%	75,2 %	83,1 %	85,2%	76,6 %	83,3 %	82,1%
Espironolactona	72,5%	91,3%	100,2 %	65,9 %	77,3 %	85,3%	64,5 %	79,6 %	87,2%
Acetato de Abiraterona	60,5%	97,0%	96,1%	66,7 %	70,5 %	72,2%	69,2 %	70,7 %	77,3%

5

Tabla 12: Tasa de supervivencia de las células Vcap: compuesto testado solo, compuesto testado en combinación con Enzalutamida o ARN-509

compuesto testado	compuesto testado solo			en combinación con Enzalutamida 1 µM			en combinación con ARN-509 1 µM		
	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM
B102	78,4%	80,9%	84,7%	40,1%	41,1%	46,3%	38,3%	40,2%	47,2%
B103	85,5%	84,1%	86,3%	42,9%	42,7%	50,2%	38,3%	41,7%	48,8%
B104	74,0%	77,4%	84,4%	38,8%	41,2%	47,1%	37,8%	40,5%	45,7%
B106	74,1%	79,0%	86,8%	38,2%	40,5%	50,6%	39,9%	41,1%	50,6%
Enzalutamida	58,4%	65,7%	85,9%	/	/	/	/	/	/
ARN-509	61,9%	70,4%	95,9%	/	/	/	/	/	/

Notas de la tabla 12: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, las tasas de supervivencia celular fueron del 80,9%, 84,1%, 77,4%, 79%, 65,7% y 70,4% cuando se utilizaron B102, B103, B104, B106, Enzalutamida y ARN-509 solo, respectivamente. Las tasas de supervivencia celular fueron del 41,1%, 42,7%, 41,2% y 40,5% cuando se utilizó B102, B103, B104 o B106 1,0 µM en combinación con Enzalutamida 1,0 µM, respectivamente. Las tasas de supervivencia celular fueron del 40,2%, 41,7%, 40,5% y 41,1% cuando se utilizó B102, B103, B104 o B106 1,0 µM en combinación con ARN-509 1,0 µM, respectivamente.

10 **Realización de efecto 2 experimento de tasa de inhibición de PSA**

El propósito de este experimento fue testar el cambio del nivel de secreción de PSA (antígeno prostático) en el sobrenadante de células VCap procesadas por los compuestos testados en combinación con Enzalutamida durante 5 días.

15

Las células VCap se procesaron con Enzalutamida 0,5 μM sola y con diferentes concentraciones de 2 compuestos testados en combinación con Enzalutamida 0,5 μM durante 5 días, respectivamente, luego se testó el nivel de PSA de cada uno de los grupos de tratamiento mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.

5 Materiales y métodos experimentales

1. Línea celular

Tipo de tumor	Nombre de la célula	Medio	Tiempo de procesamiento (días)
cáncer de próstata	VCap	DMEM + FBS al 10%	5

10 Las condiciones de cultivo celular fueron: 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad.

2. Reactivos

- 15 1) medipo DMEM (Thermo scientific, número del producto: SH30243.01)
- 2) FBS (Suero Bovino Fetal) (Gibco, número del producto: 10099-141)
- 3) tripsina-EDTA al 0,25% (Gibco, número del producto: 25200-072)
- 20 4) DMSO (Sigma, número del producto: D2650)
- 5) Reactivo de antígeno prostático específico (Roche, número del producto: 04641655190) (proporcionado por Taicang First People's Hospital)

3. Equipos

- 25 1) Incubadora de dióxido de carbono: SANYO Electric Co., Ltd. (Japón). (ID del equipo: TAINC0490)
- 30 2) Microscopio: Chongguang XDS-1B, Chongqing Guangdian Corp. (Chongqing, R.P. China). (ID del equipo: TAMIC0130)
- 3) Refrigerador: Haier Z16TXZ (China). (ID del equipo: TAREF0490)
- 35 4) Balanza electrónica: Mettlertoledo AL104. (Shanghai, China). (ID del equipo: TBBAL0560)
- 5) Analizador de Inmunoensayo Electroquímico Automático: Roche Cobas e601 (Taicang First People's Hospital)

4. Tasa de inhibición de la secreción de los compuestos testados en PSA de células VCap

40 Inoculación celular

Las células se recogieron en fase de crecimiento exponencial para el recuento de células viables. La suspensión celular se ajustó a $4,17 \times 10^4$ /ml con el medio arriba mencionado. Se añadieron 120 μl de suspensión celular a cada uno de los pocillos de una placa de cultivo celular de 96 pocillos, una concentración final de células fue 5000 células/pocillo. Las células se incubaron durante la noche en una incubadora a 37°C, 5% de CO₂.

Tratamiento de dosificación

50 Se preparó una solución de reserva 10 mM disolviendo cada uno de los compuestos testados en DMSO. Se preparó una serie de diluciones en gradiente en serie 4x con la solución de reserva y DMSO, seguido de dilución con medio para diluciones de 10 veces, respectivamente, y mientras tanto se preparó una solución de 10 veces de Enzalutamida. Se añadieron Enzalutamida y el volumen equivalente de la solución correspondiente del compuesto ensayado a cada uno de los pocillos para cada una de las líneas celulares, respectivamente, y se estableció un pocillo duplicado para cada una de las concentraciones de fármaco. Las concentraciones finales de Enzalutamida y el compuesto testado utilizado en la prueba se muestran en la Tabla 13. La concentración final de DMSO por pocillo fue del 0,2%. Las células se incubaron durante 5 días en una incubadora a 37°C, 5% de CO₂.

Detección

60 Después de 5 días de tratamiento con fármaco, se recogió el sobrenadante celular de cada uno de los pocillos y se centrifugó a 2000 r/min durante 5 minutos y luego se transfirió a un tubo EP limpio para la detección de PSA.

5. Análisis de los datos

Fórmula de cálculo de la tasa de inhibición del PSA: $(1-(V_{\text{muestra}}/V_{\text{DMSO}})) \times 100\%$. en donde V_{muestra} es la lectura de PSA del grupo de tratamiento con fármaco, y V_{DMSO} es el valor promedio de PSA del grupo de control con disolvente.

5 Tabla 13: Tasa de inhibición del PSA (%): Enzalutamida 0,5 μM utilizada sola y en combinación con diferentes concentraciones del compuesto testado

Concentración del compuesto testado (μM)	100	25	6,25	1,56	0,39	0,10	0,02	0,01
Enzalutamida (0,5 μM) + B105	66,4	67,7	66,7	65,1	62,7	60,4	50,6	44
Enzalutamida (0,5 μM) + C111	68	57,3	58,8	60,6	58,6	52,8	55,3	51,7
La tasa de inhibición de PSA fue del 30,7% cuando se utilizó Enzalutamida (0,5 μM) sola								
Notas de la Tabla 13: La tasa de inhibición de PSA fue del 30,7% cuando se utilizó Enzalutamida 0.5 μM sola. Las tasas de inhibición de PSA fueron del 60,4% y 52,8% cuando se utilizó Enzalutamida 0,5 μM en combinación con B105 y C111 0,1 μM , respectivamente. Puede observarse que el efecto de la combinación de fármacos potenció significativamente en comparación con Enzalutamida utilizada sola.								

10 **Realización de efecto 3**

Con referencia al método de la Realización de efecto 1, las células Vcap se reemplazaron por células LNCap (células de cáncer de próstata con receptor androgénico (+)) (ATCC, número de catálogo CRL-1740), y los resultados fueron los siguientes:

15 Tabla 14: Tasa de supervivencia de las células LNCap: compuesto testado solo, compuesto testado en combinación con Enzalutamida o ARN-509

compuesto testado	compuesto testado solo			en combinación con Enzalutamida 1 μM			en combinación con ARN-509 1 μM		
	10 μM	1 μM	0,1 μM	10 μM	1 μM	0,1 μM	10 μM	1 μM	0,1 μM
Enzalutamida	59,3%	70,5%	101,5%						
ARN-509	60,2%	86,7%	105,2%						
B101	42,4%	63,0%	99,6%	27,1%	34,1%	59,3%	32,4%	46,3%	86,7%
B105	40,8%	61,5%	102,9%	25,8%	32,0%	57,5%	32,4%	44,7%	82,6%
Notas de la tabla 14: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, las tasas de supervivencia celular fueron del 63%, 61,5%, 70,5% y 86,7% cuando se utilizaron B101, B105, enzalutamida y ARN-509 solo, respectivamente a 1,0 μM . Las tasas de supervivencia celular fueron del 34,1% y 32% cuando se utilizó B101 o B105 1,0 μM en combinación con enzalutamida 1,0 μM , respectivamente. Las tasas de supervivencia celular fueron del 46,3% o 44,7% cuando se utilizó B101 o B105 1,0 μM en combinación con ARN-509 1,0 μM , respectivamente.									

20 Tabla 15: Tasa de supervivencia de células LNCap: compuesto testado solo, compuesto testado en combinación con Galeterona o acetato de Abiraterona

compuesto testado	compuesto testado solo			en combinación con Galeterona 1 μM			en combinación con acetato de Abiraterona 1 μM		
	10 μM	1 μM	0,1 μM	10 μM	1 μM	0,1 μM	10 μM	1 μM	0,1 μM
B101	42,4%	63,0%	99,6%	31,4%	43,6%	76,3%	33,2%	46,2%	82,4%
B105	40,8%	61,5%	102,9%	30,6%	40,6%	73,4%	31,7%	47,9%	83,7%
Galeterona	24,2%	79,0%	104,9%						
Acetato de Abiraterona	45,2%	90,7%	109,2%						

ES 2 884 064 T3

compuesto testado	compuesto testado solo			en combinación con Galeterona 1 µM			en combinación con acetato de Abiraterona 1 µM		
	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM	10µM	1µM	0,1µM

Notas de la tabla 15: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, las tasas de supervivencia celular fueron 63%, 61,5%, 79% y 90,7% cuando se utilizaron B101, B105, Galeterona y acetato de Abiraterona solo respectivamente a 1,0 µM. Las tasas de supervivencia celular fueron del 43,6% y 40,6% cuando se utilizó B101 o B105 1,0 µM en combinación con Galeterona 1,0 µM, respectivamente. Las tasas de supervivencia celular fueron del 46,2% y 47,9% cuando se utilizó B101 o B105 1,0 µM en combinación con acetato de Abiraterona 1,0 µM, respectivamente.

Tabla 16: Tasa de supervivencia de células Lncap: B105 en combinación con Enzalutamida, ARN-509, Prednisona, Galeterona o acetato de Abiraterona respectivamente

Combinación de fármacos	Enzalutamida (0,1, 1,0, 10 μM)	ARN-509 (0,1, 1,0, 10 μM)	B105 (1 μM)	Prednisona (1 μM)	Galeterona (1 μM)	Acetato de Abiraterona (1 μM)	Tasa de supervivencia de las células (10 μM)	Tasa de supervivencia de las células (1 μM)	Tasa de supervivencia de las células (0,1 μM)
combinación de 3 fármacos			v	v	v			44,5%	
combinación de 3 fármacos			v	v		v		48,2%	
combinación de 3 fármacos	v			v	v		51,5%	55,7%	68,8%
combinación de 3 fármacos	v			v		v	51,4%	56,7%	69,9%
combinación de 3 fármacos	v		v		v		26,2%	28,8%	30,3%
combinación de 3 fármacos	v		v			v	26,6%	29,0%	31,6%
combinación de 3 fármacos	v		v	v			28,4%	30,8%	41,0%
combinación de 4 fármacos	v		v	v	v		25,2%	26,8%	29,5%
combinación de 4 fármacos	v		v	v		v	26,5%	28,6%	32,8%
combinación de 3 fármacos		v		v	v		54,3%	65,7%	75,7%
combinación de 3 fármacos		v		v		v	51,3%	66,9%	77,4%
combinación de 3 fármacos		v	v		v		27,3%	30,9%	31,4%
combinación de 3 fármacos		v	v	v		v	26,1%	30,8%	35,5%

Combinación de fármacos	Enzalutamida (0,1, 1,0, 10 µM)	ARN-509 (0,1, 1,0, 10 µM)	B105 (1 µM)	Prednisona (1 µM)	Galeterona (1 µM)	Acetato Abiraterona (1 µM)	Tasa de supervivencia de las células (10 µM)	Tasa de supervivencia de las células (1 µM)	Tasa de supervivencia de las células (0,1 µM)
combinación de 3 fármacos		v	v	v			26,7%	35,1%	46,0%
combinación de 4 fármacos		v	v	v	v		26,5%	30,6%	37,4%
combinación de 4 fármacos		v	v	v		v	26,5%	31,2%	36,6%

«V» se refiere a los componentes contenidos en la combinación. El espacio en blanco indica que el componente no estaba contenido. Lo mismo a continuación.

Notas de la tabla 16: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, la tasa de supervivencia celular fue del 56,7% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con Prednisona 1,0 µM y acetato de Abiraterona 1,0 µM. La tasa de supervivencia celular disminuyó al 28,6% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con Prednisona 1,0 µM y acetato de Abiraterona 1,0 µM y B105 1,0 µM. La tasa de supervivencia celular fue del 55,7% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con Prednisona 1,0 µM y Galeterona 1,0 µM. La tasa de supervivencia celular disminuyó al 26,8% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con Prednisona 1,0 µM y Galeterona 1,0 µM y B105 1,0 µM.

Tabla 17: Tasa de supervivencia de células LNcap: B101 en combinación con Enzalutamida, ARN-509, Prednisona, Galeterona o acetato de Abiraterona respectivamente

Combinación de fármacos	Enzalutamida (0,1, 1,0, 10 μM)	ARN-509 (0,1, 1,0, 10 μM)	9 B101 (1 μM)	Prednisona (1 μM)	Galeterona (1 μM)	Acetato de Abiraterona (1 μM)	Tasa de supervivencia de las células (10 μM)	Tasa de supervivencia de las células (1 μM)	Tasa de supervivencia de las células (0,1 μM)
combinación de 3 fármacos			v	v	v			43,5%	
combinación de 3 fármacos			v	v		v		49,8%	
combinación de 3 fármacos	v			v	v		50,6%	53,4%	64,0%
combinación de 3 fármacos	v			v		v	50,5%	57,6%	69,5%
combinación de 3 fármacos	v		v		v		26,9%	28,6%	31,6%
combinación de 3 fármacos	v		v			v	27,4%	28,4%	33,8%
combinación de 3 fármacos	v		v	v			28,3%	29,3%	41,6%
combinación de 4 fármacos	v		v	v	v		24,2%	26,6%	31,3%
combinación de 4 fármacos	v		v	v		v	25,4%	27,5%	32,5%
combinación de 3 fármacos		v		v	v		48,4%	66,2%	71,1%
combinación de 3 fármacos		v		v		v	50,1%	71,4%	79,0%
combinación de 3 fármacos	v		v		v		27,4%	32,4%	36,7%
combinación de 3 fármacos	v		v			v	26,6%	32,6%	36,9%

Combinación de fármacos	Enzalutamida (0,1, 1,0, 10 µM)	ARN-50 (0,1, 1,0, 10 µM)	9 B101 (1 µM)	Prednisona (1 µM)	Galeterona (1 µM)	Acetato Abiraterona (1 µM)	Tasa de supervivencia de las células (10 µM)	Tasa de supervivencia de las células (1 µM)	Tasa de supervivencia de las células (0,1 µM)
combinación de 3 fármacos	v	v	v	v			26,2%	36,8%	47,4%
combinación de 4 fármacos	v	v	v	v	v		25,1%	28,0%	32,5%
combinación de 4 fármacos	v	v	v	v		v	25,7%	31,5%	38,4%

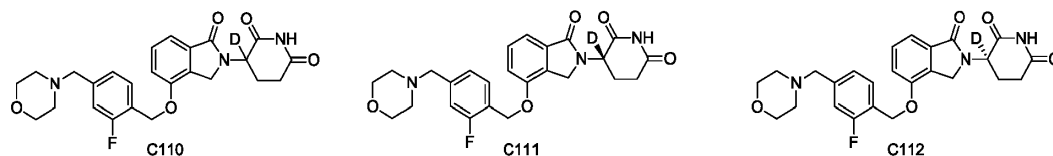
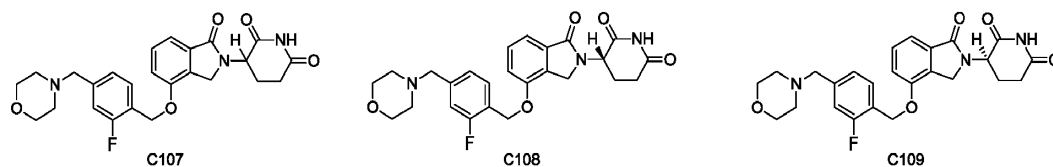
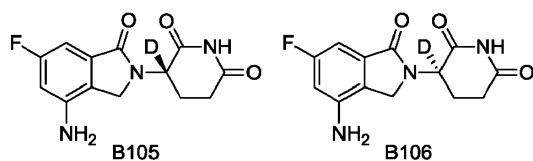
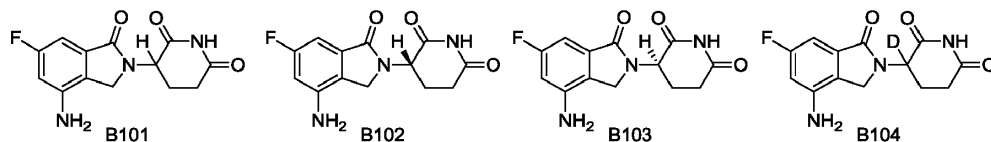
«V» se refiere a los componentes contenidos en la combinación. El espacio en blanco indica que el componente no estaba contenido.

Notas de la tabla 17: El efecto de la combinación de fármacos fue sobresaliente, por ejemplo, la tasa de supervivencia celular fue del 57,6% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con Prednisona 1,0 µM y acetato de Abiraterona 1,0 µM. La tasa de supervivencia celular disminuyó al 27,5% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con Prednisona 1,0 µM y acetato de Abiraterona 1,0 µM y B101 1,0 µM. La tasa de supervivencia celular fue del 53,4% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con Prednisona 1,0 µM y Galeterona 1,0 µM. La tasa de supervivencia celular disminuyó al 26,6% cuando se utilizó Enzalutamida 1,0 µM en combinación con Prednisona 1,0 µM y Galeterona 1,0 µM y B101 1,0 µM.

Aunque las realizaciones de la invención se describieron arriba, los expertos en la técnica entenderán que estos son solo ejemplos. Se pueden realizar muchos cambios y modificaciones en estas realizaciones sin apartarse del principio y esencia de la presente invención. Por lo tanto, el alcance de protección de la presente invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende (i) uno o más de un compuesto benzoheterocíclico, una sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico de la misma farmacéuticamente aceptables y (ii) un modulador de la vía de los receptores androgénicos, en donde el compuesto benzoheterocíclico es uno cualquiera de los siguientes compuestos:



y en donde el modulador de la vía de los receptores androgénicos se selecciona de uno o más de Enzalutamida, ARN-509, Abiraterona, acetato de Abiraterona, Galeterona y ODM-201.

2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto benzoheterocíclico es uno cualquiera de B101, B102, B103, B104, B105, B106 y C111.

3. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el modulador de la vía de los receptores androgénicos es Enzalutamida, ARN-509, Galeterona, ODM-201, Abiraterona, acetato de Abiraterona, Enzalutamida y Galeterona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona, Enzalutamida y Abiraterona, Enzalutamida y ODM-201, ARN-509 y Galeterona, ARN-509 y acetato de Abiraterona, ARN-509 y Abiraterona, ARN-509 y ODM-201, ODM-201 y Galeterona, ODM-201 y acetato de Abiraterona u ODM-201 y Abiraterona.

4. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la combinación del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos es: B101 y Enzalutamida, B102 y Enzalutamida, B103 y Enzalutamida, B104 y Enzalutamida, B105 y Enzalutamida, B106 y Enzalutamida, C111 y Enzalutamida, B101 y ARN-509, B102 y ARN-509, B103 y ARN-509, B104 y ARN-509, B105 y ARN-509, B106 y ARN-509, C111 y ARN-509, B101 y Abiraterona, B102 y Abiraterona, B103 y Abiraterona, B104 y Abiraterona, B105 y Abiraterona, B106 y Abiraterona, C111 y Abiraterona, B101 y acetato de Abiraterona, B102 y acetato de Abiraterona, B103 y acetato de Abiraterona, B104 y acetato de Abiraterona, B105 y acetato de Abiraterona, B106 y acetato de Abiraterona, C111 y acetato de Abiraterona, B101 y Galeterona, B102 y Galeterona, B103 y Galeterona, B104 y Galeterona, B105 y Galeterona, B106 y Galeterona, C111 y Galeterona, B101 y ODM-201, B102 y ODM-201, B103 y ODM-201, B104 y ODM-201, B105 y ODM-201, B106 y ODM-201, C111 y ODM-201, B101 y Enzalutamida y Galeterona, B102 y Enzalutamida y Galeterona, B103 y Enzalutamida y Galeterona, B104 y Enzalutamida y Galeterona, B105 y Enzalutamida y Galeterona, B106 y Enzalutamida y Galeterona, C111 y Enzalutamida y Galeterona, B101 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B102 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B103 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B104 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B105 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B106 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, C111 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B101 y ARN-509 y Galeterona, B102 y ARN-509 y Galeterona, B103 y ARN-509 y Galeterona, B104 y ARN-509 y Galeterona, B105 y ARN-509 y Galeterona, B106 y ARN-509 y Galeterona, C111 y ARN-509 y Galeterona, B101 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B102 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B103 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B104 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B105 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B106 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, C111 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B101 y ODM-201 y Enzalutamida, B102 y ODM-201 y Enzalutamida, B103 y ODM-201 y Enzalutamida, B104 y ODM-201 y Enzalutamida, B105 y ODM-201 y Enzalutamida, B106 y ODM-201 y Enzalutamida.

Enzalutamida, C111 y ODM-201 y Enzalutamida, B101 y ODM-201 y ARN-509, B102 y ODM-201 y ARN-509, B103 y ODM-201 y ARN-509, B104 y ODM-201 y ARN-509, B105 y ODM-201 y ARN-509, B106 y ODM-201 y ARN-509, C111 y ODM-201 y ARN-509, B101 y ODM-201 y Galeterona, B102 y ODM-201 y Galeterona, B103 y ODM-201 y Galeterona, B104 y ODM-201 y Galeterona, B105 y ODM-201 y Galeterona, B106 y ODM-201 y Galeterona, C111 y ODM-201 y Galeterona, B101 y ODM-201 y Abiraterona, B102 y ODM-201 y Abiraterona, B103 y ODM-201 y Abiraterona, B104 y ODM-201 y Abiraterona, B105 y ODM-201 y Abiraterona, B106 y ODM-201 y Abiraterona, C111 y ODM-201 y Abiraterona, B101 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B102 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B103 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B104 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B105 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B106 y ODM-201 y acetato de Abiraterona o , C111 y ODM-201 y acetato de Abiraterona.

5. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la combinación comprende, además, un compuesto hormonal, siendo el compuesto hormonal uno o más de prednisona, dexametasona, dehidroepiandrosterona, isoandrosterona y acetato de megestrol.

6. La combinación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la combinación del compuesto benzoheterocíclico, el modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal es B101 y Enzalutamida y prednisona, B102 y Enzalutamida y prednisona, B103 y Enzalutamida y prednisona, B104 y Enzalutamida y prednisona, B105 y Enzalutamida y prednisona, B106 y Enzalutamida y prednisona, C111 y Enzalutamida y prednisona, B101 y ARN-509 y prednisona, B102 y ARN-509 y prednisona, B103 y ARN-509 y prednisona, B104 y ARN-509 y prednisona, B105 y ARN-509 y prednisona, B106 y ARN-509 y prednisona, C111 y ARN-509 y prednisona, B101 y Galeterona y prednisona, B102 y Galeterona y prednisona, B103 y Galeterona y prednisona, B104 y Galeterona y prednisona, B105 y Galeterona y prednisona, B106 y Galeterona y prednisona, C111 y Galeterona y prednisona, B101 y ODM-201 y prednisona, B102 y ODM-201 y prednisona, B103 y ODM-201 y prednisona, B104 y ODM-201 y prednisona, B105 y ODM-201 y prednisona, B106 y ODM-201 y prednisona, C111 y ODM-201 y prednisona, B101 y prednisona y acetato de Abiraterona, B102 y prednisona y acetato de Abiraterona, B103 y prednisona y acetato de Abiraterona, B104 y prednisona y acetato de Abiraterona, B105 y prednisona y acetato de Abiraterona, B106 y prednisona y acetato de Abiraterona, C111 y prednisona y acetato de Abiraterona, B101 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B102 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B103 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B104 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B105 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B106 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, C111 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B101 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B102 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B103 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B104 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B105 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B106 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, C111 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B101 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B102 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B103 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B104 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B105 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B106 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, C111 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B101 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B102 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B103 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B104 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B105 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B106 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, C111 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B101 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B102 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B103 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B104 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B105 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B106 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, C111 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B101 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B102 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B103 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B104 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B105 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B106 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, C111 y ODM-201 y ARN-509 y prednisona, B101 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B102 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B103 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B104 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B105 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B106 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, C111 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B101 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B102 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B103 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B104 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B105 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B106 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, C111 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B101 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B102 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B103 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B104 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B105 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B106 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona o C111 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona.

7. Una composición farmacéutica, que comprende la combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer de próstata en combinación con el modulador de la vía de los receptores androgénicos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4.

9. Uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el

compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico del mismo y el modulador de la vía de los receptores androgénicos se administran simultáneamente o por separado.

5 10. Uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto benzoheterocíclico es uno cualquiera de B101, B102, B103, B104, B105, B106 y C111; y modulador de la vía de los receptores androgénicos se selecciona de Enzalutamida, ARN-509, Galeterona, ODM-201, Abiraterona, acetato de Abiraterona, Enzalutamida y Galeterona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona, Enzalutamida y Abiraterona, Enzalutamida y ODM-201, ARN-509 y Galeterona, ARN-509 y acetato de Abiraterona, ARN-509 y Abirateron, ARN-509 y ODM-201, ODM-201 y Galeterona, ODM-201 y acetato de Abiraterona y ODM-201 y Abiraterona.

15 11. Uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la combinación del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos es: B101 y Enzalutamida, B102 y Enzalutamida, B103 y Enzalutamida, B104 y Enzalutamida, B105 y Enzalutamida, B106 y Enzalutamida, C111 y Enzalutamida, B101 y ARN-509, B102 y ARN-509, B103 y ARN-509, B104 y ARN-509, B105 y ARN-509, B106 y ARN-509, C111 y ARN-509, B101 y Abiraterona, B102 y Abiraterona, B103 y Abiraterona, B104 y Abiraterona, B105 y Abiraterona, B106 y Abiraterona, C111 y Abiraterona, B101 y acetato de Abiraterona, B102 y acetato de Abiraterona, B103 y acetato de Abiraterona, B104 y acetato de Abiraterona, B105 y acetato de Abiraterona, B106 y acetato de Abiraterona, C111 y acetato de Abiraterona, B101 y Galeterona, B102 y Galeterona, B103 y Galeterona, B104 y Galeterona, B105 y Galeterona, B106 y Galeterona, C111 y Galeterona, B101 y ODM-201, B102 y ODM-201, B103 y ODM-201, B104 y ODM-201, B105 y ODM-201, B106 y ODM-201, C111 y ODM-201, B101 y Enzalutamida y Galeterona, B102 y Enzalutamid y Galeterona, B103 y Enzalutamida y Galeterona, B104 y Enzalutamida y Galeterona, B105 y Enzalutamida y Galeterona, B106 y Enzalutamida y Galeterona, C111 y Enzalutamida y Galeterona, B101 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B102 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B103 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B104 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B105 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, C111 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona, B101 y ARN-509 y Galeterona, B102 y ARN-509 y Galeterona, B103 y ARN-509 y Galeterona, B104 y ARN-509 y Galeterona, B105 y ARN-509 y Galeterona, B106 y ARN-509 y Galeterona, C111 y ARN-509 y Galeterona, B101 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B102 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B103 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B104 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B105 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B106 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, C111 y ARN-509 y acetato de Abiraterona, B101 y ODM-201 y Enzalutamida, B102 y ODM-201 y Enzalutamida, B103 y ODM-201 y Enzalutamida, B104 y ODM-201 y Enzalutamida, B105 y ODM-201 y Enzalutamida, B106 y ODM-201 y Enzalutamida, C111 y ODM-201 y Enzalutamida, B101 y ODM-201 y Enzalutamida, B102 y ODM-201 y Enzalutamida, B103 y ODM-201 y Enzalutamida, B104 y ODM-201 y Enzalutamida, B105 y ODM-201 y Enzalutamida, B106 y ODM-201 y Enzalutamida, C111 y ODM-201 y Enzalutamida, B101 y ODM-201 y Abiraterona, B102 y ODM-201 y Abiraterona, B103 y ODM-201 y Abiraterona, B104 y ODM-201 y Abiraterona, B105 y ODM-201 y Abiraterona, B106 y ODM-201 y Abiraterona, C111 y ODM-201 y Abiraterona, B101 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B102 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B103 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B104 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B105 y ODM-201 y acetato de Abiraterona, B106 y ODM-201 y acetato de Abiraterona o C111 y ODM-201 y acetato de Abiraterona.

45 12. Uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer de próstata en combinación con el modulador de la vía de los receptores androgénicos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4 y el compuesto hormonal de acuerdo con la reivindicación 5.

50 13. Uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto benzoheterocíclico, el modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal se administran simultáneamente, o en un orden secuencial o por separado.

55 14. Uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto benzoheterocíclico es uno cualquiera de B101, B102, B103, B104, B105, B106 y C111; la combinación del modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal es Galeterona y prednisona, prednisona y acetato de Abiraterona, Enzalutamida y prednisona, ARN-509 y prednisona, Enzalutamida y dexametasona, Enzalutamida y Galeterona y prednisona, Enzalutamida y Galeterona y dexametasona, Enzalutamida y ODM-201 y prednisona, Enzalutamida y dexametasona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, Enzalutamida y acetato de Abiraterona y dexametasona, Enzalutamida y Abiraterona y prednisona, Enzalutamida y Abiraterona y dexametasona, ARN-509 y dexametasona, ARN-509 y Galeterona y prednisona, ARN-509 y Galeterona y dexametasona, ARN-509 y ODM-201 y prednisona, ARN-509 y ODM-201 y dexametasona, ARN-509 y acetato de

Abiraterona y prednisona, ARN-509 y acetato de Abiraterona y dexametasona, ARN-509 y Abiraterona y prednisona, ARN-509 y Abiraterona y dexametasona, ODM-201 y prednisona, ODM-201 y dexametasona, ODM-201 y Galeterona y prednisona, ODM-201 y Galeterona y dexametasona, ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, ODM-201 y acetato de Abiraterona y dexametasona, ODM-201 y Abiraterona y prednisona, ODM-201 y Abiraterona y dexametasona, Galeterona y dexametasona o acetato de Abiraterona y dexametasona.

15. Uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la combinación del compuesto benzoheterocíclico y el modulador de la vía de los receptores androgénicos y el compuesto hormonal es: B101 y Enzalutamida y prednisona, B102 y Enzalutamida y prednisona, B103 y Enzalutamida y prednisona, B104 y Enzalutamida y prednisona, B105 y Enzalutamida y prednisona, B106 y Enzalutamida y prednisona, C111 y Enzalutamida y prednisona, B101 y ARN-509 y prednisona, B102 y ARN-509 y prednisona, B103 y ARN-509 y prednisona, B104 y ARN-509 y prednisona, B105 y ARN-509 y prednisona, B106 y ARN-509 y prednisona, C111 y ARN-509 y prednisona, B101 y Galeterona y prednisona, B102 y Galeterona y prednisona, B103 y Galeterona y prednisona, B104 y Galeterona y prednisona, B105 y Galeterona y prednisona, B106 y Galeterona y prednisona, C111 y Galeterona y prednisona, B101 y ODM-201 y prednisona, B102 y ODM-201 y prednisona, B103 y ODM-201 y prednisona, B104 y ODM-201 y prednisona, B105 y ODM-201 y prednisona, B106 y ODM-201 y prednisona, C111 y ODM-201 y prednisona, B101 y prednisona y acetato de Abiraterona, B102 y prednisona y acetato de Abiraterona, B103 y prednisona y acetato de Abiraterona, B104 y prednisona y acetato de Abiraterona, B105 y prednisona y acetato de Abiraterona, B106 y prednisona y acetato de Abiraterona, C111 y prednisona y acetato de Abiraterona, B101 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B102 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B103 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B104 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B105 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B106 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, C111 y Enzalutamida y Galeterona y prednisona, B101 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B102 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B103 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B104 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B105 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B106 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, C111 y Enzalutamida y acetato de Abiraterona y prednisona, B101 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B102 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B103 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B104 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B105 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B106 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, C111 y ARN-509 y Galeterona y prednisona, B101 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B102 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B103 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B104 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B105 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B106 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, C111 y ARN-509 y acetato de Abiraterona y prednisona, B101 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B102 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B103 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B104 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B105 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B106 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, C111 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B101 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B102 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B103 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B104 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B105 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B106 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, C111 y ODM-201 y Enzalutamida y prednisona, B101 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B102 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B103 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B104 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B105 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B106 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, C111 y ODM-201 y Galeterona y prednisona, B101 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B102 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B103 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B104 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B105 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B106 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, C111 y ODM-201 y Abiraterona y prednisona, B101 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B102 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B103 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B104 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B105 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona, B106 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona o C111 y ODM-201 y acetato de Abiraterona y prednisona.

16. Un kit, que comprende una composición farmacéutica A y una composición farmacéutica B;

en donde la composición farmacéutica A comprende uno o más del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

la composición farmacéutica B comprende el modulador de la vía de los receptores androgénicos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

o en donde la combinación del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero, compuesto del mismo farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica A y el modulador de la vía de los receptores androgénicos en la composición farmacéutica B es como se define en la reivindicación 5.

17. El kit de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende, además, una composición farmacéutica C, que comprende el compuesto hormonal de acuerdo con la reivindicación 5 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

y/o las composiciones farmacéuticas en el kit están destinadas a administrarse de forma simultánea o por separado;

y/o el kit está destinado a ser utilizado para la prevención y/o el tratamiento del cáncer de próstata, preferiblemente el cáncer de próstata resistente a la castración.

5

18. El kit de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la combinación del compuesto benzoheterocíclico, la sal, solvato, polimorfo, co-cristal, estereoisómero o compuesto isotópico farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica A, el modulador de la vía de los receptores androgénicos en la composición farmacéutica B y el compuesto hormonal en la composición farmacéutica C son como se definen en la reivindicación 5.

10