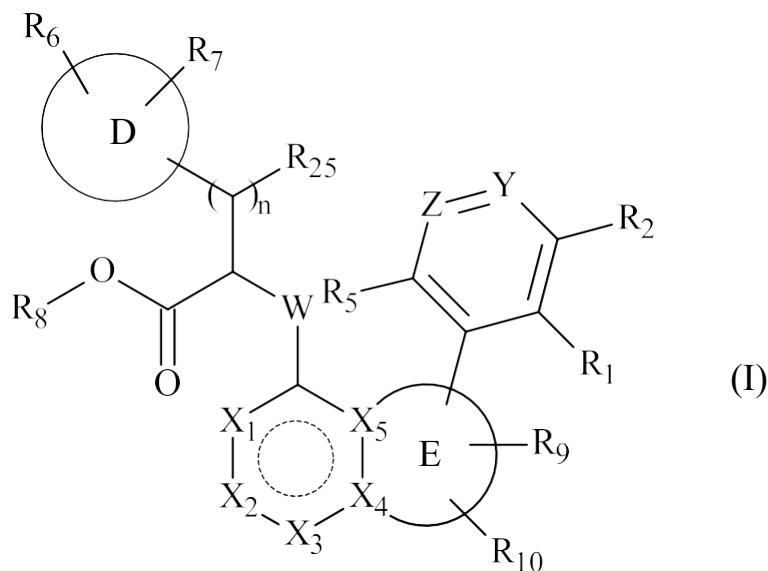


REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende:

(a) un inhibidor de MCL-1 de fórmula (I):



en la que:

- ◆ D representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
- ◆ E representa un anillo furilo, tienilo o pirrolilo,
- ◆ X₁, X₃, X₄ y X₅ independientemente uno de otro representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
- ◆ X₂ representa un grupo C-R₂₆ o un átomo de nitrógeno,
- ◆  significa que el anillo es aromático,
- ◆ Y representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-R₃,
- ◆ Z representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-R₄,
- ◆ R₁ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -Cy₈, -alquilo(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alquilo(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alquilo(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁,

-C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁',
 -alquilo(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', o -SO₂-alquilo(C₁-C₆),

- ♦ R₂, R₃, R₄ y R₅ independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquilo(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁, -alqueno(C₂-C₆)-Cy₁, -alquino(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alquilo(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alquilo(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alquilo(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', o -SO₂-alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes de la pareja (R₁, R₂), (R₂, R₃), (R₃, R₄), (R₄, R₅) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo aromático o no aromático compuesto por de 5 a 7 miembros en el anillo, que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados de halógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -alquilo(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₃R₁₃', -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁ o un oxo,

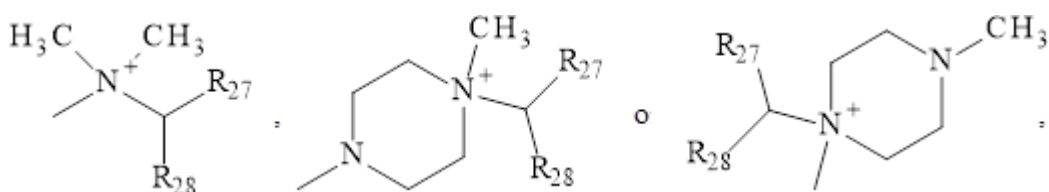
- ♦ R₆ y R₇ independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquilo(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alquilo(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁, -alqueno(C₂-C₆)-Cy₁, -alquino(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alquilo(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alquilo(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', o -SO₂-alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes de la pareja (R₆, R₇), cuando se injertan en dos átomos de carbono adyacentes, forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo aromático o no aromático compuesto por de 5 a 7 miembros en el anillo,

que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -NR₁₃R₁₃', -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁ o un oxo,

- 5 ♦ W representa un grupo -CH₂-, un grupo -NH- o un átomo de oxígeno,
- ♦ R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₈) lineal o ramificado, un grupo -CHR_aR_b, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo(C₁-C₆), o un grupo heteroarilalquilo(C₁-C₆),
- 10 ♦ R₉ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, -Cy₂, -alquilo(C₁-C₆)-Cy₂, -alquenilo(C₂-C₆)-Cy₂, -alquinilo(C₂-C₆)-Cy₂, -Cy₂-Cy₃, -alquinilo(C₂-C₆)-O-Cy₂, -Cy₂-alquilo(C₀-C₆)-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₃, un átomo de halógeno, un grupo ciano, -C(O)-R₁₄, o -C(O)-NR₁₄R₁₄',
- 15 ♦ R₁₀ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo arilalquilo(C₁-C₆), un grupo cicloalquilalquilo(C₁-C₆), un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o -alquilo(C₁-C₆)-O-Cy₄, o los sustituyentes de la pareja (R₉, R₁₀), cuando se injertan en dos átomos de
- 20 carbono adyacentes, forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo aromático o no aromático compuesto por de 5 a 7 miembros en el anillo, que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,
- 25 ♦ R₁₁ y R₁₁' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, o -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁, o los sustituyentes de la pareja (R₁₁, R₁₁') forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo aromático o no aromático compuesto por de 5 a 7 miembros en el anillo, que puede contener además del átomo de nitrógeno de 1 a 3
- 30 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos que representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado y entendiéndose

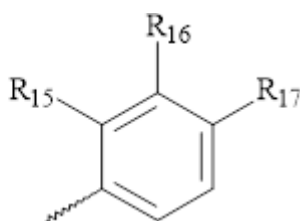
que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,

- ♦ R_{12} representa -Cy₅, -Cy₅-alquilo(C₀-C₆)-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₆,
 -Cy₅-alquilo(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-alquilo(C₀-C₆)-NR₁₁-alquilo(C₀-C₆)-Cy₆,
 5 -Cy₅-Cy₆-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₇, -Cy₅-alquilo(C₀-C₆)-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₉,
 -Cy₅-alquilo(C₀-C₆)-Cy₉, -NH-C(O)-NH-R₁₁,
 -Cy₅-alquilo(C₀-C₆)-NR₁₁-alquilo(C₀-C₆)-Cy₉, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁R₁₁', -OR₁₁,
 -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -O-alquilo(C₁-C₆)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁,



siendo posible para el amonio así definido existir como una forma zwitteriónica o tener un contraión aniónico monovalente,

- ♦ R_{13} , R_{13}' , R_{14} y R_{14}' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente,
- ♦ R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- 15 ♦ R_b representa un grupo -O-C(O)-O- R_c , un grupo -O-C(O)-NR_cR_c', o un grupo -O-P(O)(OR_c)₂,
- ♦ R_c y R_c' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₈) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), o un grupo alcoxicarbonilo(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆),
 20 o los sustituyentes de la pareja (R_c , R_c') forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo no aromático compuesto por de 5 a 7 miembros en el anillo, que puede contener además del átomo de nitrógeno de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o
 25 ramificado,
- ♦ Cy₁, Cy₂, Cy₃, Cy₄, Cy₅, Cy₆, Cy₇, Cy₈ y Cy₁₀ independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,



♦ **Cy₉ representa**

o Cy₉ representa un grupo heteroarilo que está sustituido con un grupo seleccionado de -O-P(O)(OR₂₀)₂; -O-P(O)(O⁻M⁺)₂; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; hidroxil; hidroxialquilo(C₁-C₆); -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-heterocicloalquilo; o -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ,

5 ♦ R₁₅ representa un átomo de hidrógeno; un grupo -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; un grupo -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ; o un grupo -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-heterocicloalquilo,

10 ♦ R₁₆ representa un átomo de hidrógeno; un grupo hidroxil; un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆); un grupo -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-heterocicloalquilo; un grupo (CH₂)_r-U-V-O-P(O)(OR₂₀)₂; un grupo -O-P(O)(O⁻M⁺)₂; un grupo -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; un grupo -(CH₂)_p-O-C(O)-NR₂₂R₂₃; o un grupo -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ,

15 ♦ R₁₇ representa un átomo de hidrógeno; un grupo -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; un grupo -O-P(O)(OR₂₀)₂; un grupo -O-P(O)(O⁻M⁺)₂; un grupo hidroxil; un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆); un grupo -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-heterocicloalquilo; un grupo -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ; o un ácido aldónico,

♦ M⁺ representa un catión monovalente farmacéuticamente aceptable,

20 ♦ U representa un enlace o un átomo de oxígeno,

♦ V representa un grupo -(CH₂)_s- o un grupo -C(O)-,

♦ R₁₈ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆),

♦ R₁₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆),

♦ R₂₀ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

25 ♦ R₂₁ y R₂₁' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes de la pareja (R₂₁, R₂₁') forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo aromático o no aromático compuesto por de 5 a 7

miembros en el anillo, que puede contener además del átomo de nitrógeno de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

- 5 ♦ R₂₂ representa un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), un grupo -(CH₂)_p-NR₂₄R₂₄', o un grupo -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀,
- ♦ R₂₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes de la pareja (R₂₂, R₂₃) forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo aromático o no aromático compuesto por de 5 a 18
- 10 miembros en el anillo, que puede contener además del átomo de nitrógeno de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo heterocicloalquilo,
- 15 ♦ R₂₄ y R₂₄' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o los sustituyentes de la pareja (R₂₄, R₂₄') forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo aromático o no aromático compuesto por de 5 a 7
- 20 miembros en el anillo, que puede contener además del átomo de nitrógeno de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ R₂₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆),
- 25 ♦ R₂₆ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o un grupo ciano,
- ♦ R₂₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ R₂₈ representa un grupo -O-P(O)(O⁻)(O⁻), un grupo -O-P(O)(O⁻)(OR₃₀), un grupo -O-P(O)(OR₃₀)(OR₃₀'), un grupo -O-SO₂-O⁻, un grupo -O-SO₂-OR₃₀, -Cy₁₀, un grupo -O-C(O)-R₂₉, un grupo -O-C(O)-OR₂₉ o un grupo -O-C(O)-NR₂₉R₂₉';
- 30

- ◆ R_{29} y R_{29}' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo aminoalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- ◆ R_{30} y R_{30}' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado o un grupo arilalquilo(C_1-C_6),
- ◆ n es un número entero igual a 0 ó 1,
- ◆ p es un número entero igual a 0, 1 ó 2,
- ◆ q es un número entero igual a 1, 2, 3 ó 4,
- ◆ r y s son independientemente un número entero igual a 0 ó 1,

entendiéndose que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, indanilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por de 5 a 10 miembros en el anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros en el anillo,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros en el anillo, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados de alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, grupo alquenilo(C_2-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, grupo alquinilo(C_2-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, alquilo(C_1-C_6)-S- sustituido opcionalmente, hidroxilo, oxo (o *N*-óxido cuando sea apropiado), nitro, ciano, $-C(O)-OR'$, $-O-C(O)-R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-NR'R''$, $-(C=NR')-OR''$, polihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, trifluorometoxi, o halógeno, entendiéndose que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido

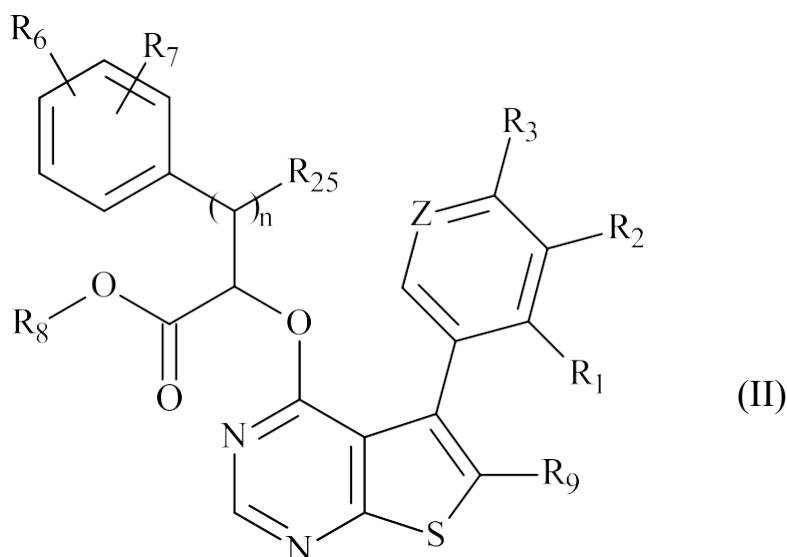
opcionalmente, y entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes precedentes, pueden estar deuterados,

o sus enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros, o sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable,

5 y (b) un compuesto taxano,
para uso simultáneo, secuencial o separado.

2. Una combinación según la reivindicación 1, que comprende:

(a) un inhibidor de MCL-1 de fórmula (II), un caso particular de inhibidor de MCL-1 de fórmula (I):



10 en la que:

- ◆ Z representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-R₄,
- ◆ R₁ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado,
15 un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidróxido, un ciano, -NR₁₁R₁₁', -Cy₈ o un átomo de halógeno,
- ◆ R₂, R₃ y R₄ independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo

- alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxí, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, -grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquilo(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁,
5 -alquenilo(C₂-C₆)-Cy₁, -alquinilo(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alquilo(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alquilo(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', o -SO₂-alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes de una de las parejas (R₂, R₃), (R₃, R₄) forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo aromático o no aromático
10 compuesto por de 5 a 7 miembros en el anillo, que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -NR₁₃R₁₃', -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁ o un oxo,
- ♦ R₆ y R₇ independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un
15 átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxí, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquilo(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁,
20 -alquenilo(C₂-C₆)-Cy₁, -alquinilo(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alquilo(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alquilo(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', o -SO₂-alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes de la pareja (R₆, R₇), cuando se injertan en dos átomos de carbono adyacentes, forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos
25 un anillo aromático o no aromático compuesto por de 5 a 7 miembros en el anillo, que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con un grupo seleccionado de un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -NR₁₃R₁₃', -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁ o un oxo,
- 30 ♦ R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₈) lineal o ramificado, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo(C₁-C₆), o un grupo heteroarilalquilo(C₁-C₆),

- ♦ R₉ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, -Cy₂, -alquilo(C₁-C₆)-Cy₂, -alquenilo(C₂-C₆)-Cy₂, -alquinilo(C₂-C₆)-Cy₂, -Cy₂-Cy₃, -alquinilo(C₂-C₆)-O-Cy₂, -Cy₂-alquilo(C₀-C₆)-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₃, un átomo de halógeno, un grupo ciano, -C(O)-R₁₄, o -C(O)-NR₁₄R₁₄',
 - ♦ R₁₁ y R₁₁' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, o -alquilo(C₀-C₆)-Cy₁,
o los sustituyentes de la pareja (R₁₁, R₁₁') forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo aromático o no aromático compuesto por de 5 a 7 miembros en el anillo, que puede contener además del átomo de nitrógeno de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado y entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes, pueden estar deuterados,
 - ♦ R₁₂ representa -Cy₅, -Cy₅-alquilo(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-alquilo(C₀-C₆)-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-alquilo(C₀-C₆)-NR₁₁-alquilo(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-Cy₆-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₇, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁R₁₁', -OR₁₁, -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -O-alquilo(C₁-C₆)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁, o -NH-C(O)-NH-R₁₁,
 - ♦ R₁₃, R₁₃', R₁₄ y R₁₄' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente,
 - ♦ R₂₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo hidroxialquilo(C₁-C₆),
 - ♦ Cy₁, Cy₂, Cy₃, Cy₅, Cy₆, Cy₇ y Cy₈ independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
 - ♦ n es un número entero igual a 0 ó 1,
- entendiéndose que:
- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, indanilo o indenilo,

- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por de 5 a 10 miembros en el anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros en el anillo,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros en el anillo, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y el alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, alquilo(C₁-C₆)-S- sustituido opcionalmente, hidroxilo, oxo (o N-óxido cuando sea apropiado), nitro, ciano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', polihaloalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, o halógeno, entendiéndose que R' y R'' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente, y entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes precedentes, pueden estar deuterados,

o sus enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros, o sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable,

y (b) un compuesto taxano,

para uso simultáneo, secuencial o separado.

3. Una combinación según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el compuesto taxano es paclitaxel o docetaxel.

4. Una combinación según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el inhibidor de MCL-1 es ácido (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi} fenil)propanoico.
- 5 5. Una combinación según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el inhibidor de MCL-1 es ácido (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi} fenil)propanoico.
6. Una combinación según la reivindicación 5, en la que la dosis de inhibidor de MCL-1
10 durante el tratamiento de combinación es de 25 mg a 1.500 mg.
7. Una combinación según la reivindicación 5, en la que el inhibidor de MCL-1 se administra durante el tratamiento de combinación una vez a la semana.
8. Una combinación según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el inhibidor de MCL-1 y el compuesto taxano se administran intravenosamente.
- 15 9. Una combinación según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el inhibidor de MCL-1 se administra oralmente y el compuesto taxano se administra intravenosamente.
10. Una combinación según la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso en el tratamiento del cáncer.
- 20 11. La combinación para uso según la reivindicación 10, en la que el inhibidor de MCL-1 y el compuesto taxano se proporcionan en cantidades que son conjuntamente terapéuticamente efectivas para el tratamiento del cáncer.
12. La combinación para uso según la reivindicación 10, en la que el inhibidor de MCL-1 y el compuesto taxano se proporcionan en cantidades que son sinérgicamente efectivas

para el tratamiento del cáncer.

- 5 **13.** La combinación para uso según la reivindicación 10, en la que el inhibidor de MCL-1 y el compuesto taxano se proporcionan en cantidades sinérgicamente efectivas lo que permite una reducción de la dosis requerida para cada compuesto en el tratamiento del cáncer, mientras se proporciona un tratamiento eficaz del cáncer, con eventualmente una reducción en los efectos secundarios.
- 14.** La combinación para uso según la reivindicación 10, en la que el cáncer es cáncer de mama.
- 10 **15.** La combinación para uso según la reivindicación 10, en la que el cáncer es cáncer de pulmón.
- 16.** Una combinación según la reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes.
- 17.** Composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o más excipientes
15 farmacéuticamente aceptables.
- 18.** Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento del cáncer.
- 19.** Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 18, en las que el cáncer es cáncer de mama.
- 20 **20.** Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 18, en las que el cáncer es cáncer de pulmón.
- 21.** El uso de combinación según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

22. El uso de combinación según la reivindicación 21, en la que el cáncer es cáncer de mama.

23. El uso de combinación según la reivindicación 21, en la que el cáncer es cáncer de pulmón.

5 **24.** Un medicamento que contiene, separadamente o conjuntamente,
(a) un inhibidor de MCL-1 de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, y
(b) un compuesto taxano,
para administración simultánea, secuencial o separada, y en la que el inhibidor de
MCL-1 y el compuesto taxano se proporcionan en cantidades efectivas para el
10 tratamiento del cáncer.

25. Un medicamento que contiene, separadamente o conjuntamente,
(a) un inhibidor de MCL-1 de fórmula (II) como se define en la reivindicación 2, y
(b) un compuesto taxano,
para administración simultánea, secuencial o separada, y en la que el inhibidor de
15 MCL-1 y el compuesto taxano se proporcionan en cantidades efectivas para el
tratamiento del cáncer.

26. Un método para tratar cáncer, que comprende administrar una cantidad conjuntamente
terapéuticamente efectiva de:

(a) un inhibidor de MCL-1 de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, y
20 (b) un compuesto taxano,
a un sujeto que lo necesita.

27. Un método para tratar cáncer, que comprende administrar una cantidad conjuntamente
terapéuticamente efectiva de:

(a) un inhibidor de MCL-1 de fórmula (II) como se define en la reivindicación 2, y
25 (b) un compuesto taxano,
a un sujeto que lo necesita.

28. Un método para sensibilizar a un paciente que es (i) refractario al menos a un tratamiento de quimioterapia, o (ii) en recidiva después de tratamiento con quimioterapia, o ambos (i) y (ii), en el que el método comprende administrar una cantidad conjuntamente terapéuticamente efectiva de:

- 5 (a) un inhibidor de MCL-1 de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, y
 (b) un compuesto taxano,
 a dicho paciente.

29. Un método para sensibilizar a un paciente que es (i) refractario al menos a un tratamiento de quimioterapia, o (ii) en recidiva después de tratamiento con quimioterapia, o ambos (i) y (ii), en el que el método comprende administrar una

10

- cantidad conjuntamente terapéuticamente efectiva de:
 (a) un inhibidor de MCL-1 de fórmula (II) como se define en la reivindicación 2, y
 (b) un compuesto taxano,
 a dicho paciente.

15