



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 364 030**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04710081 .3**

(96) Fecha de presentación : **11.02.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1592423**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.11.2005**

(54) Título: **Terapia de combinación de ZD6474 con 5-FU y/o CPT-11.**

(30) Prioridad: **13.02.2003 GB 0303289**
18.06.2003 GB 0314100
10.07.2003 GB 0316184
05.08.2003 GB 0318311

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.08.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.08.2011

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es: **Wedge, Stephen Robert y**
Ryan, Anderson Joseph

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 030 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

Terapia de combinación de ZD6474 con 5-FU y/o CPT-11

La presente invención se refiere a una combinación para uso en el tratamiento de un cáncer, particularmente un cáncer que implica un tumor sólido, que comprende una de: la administración de ZD6474 en combinación con 5-FU; la administración de ZD6474 en combinación con CPT-11; y la administración de ZD6474 en combinación con 5-FU y CPT-11; a una composición farmacéutica que comprende uno de: ZD6474 y 5-FU; ZD6474 y CPT-11; y ZD6474 y 5-FU y CPT-11; a un producto de combinación que comprende uno de: ZD6474 y 5-FU; ZD6474 y CPT-11; y ZD6474 y 5-FU y CPT-11, para uso en un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia; a un kit que comprende uno de: ZD6474 y 5-FU; ZD6474 y CPT-11; y ZD6474 y 5-FU y CPT-11; al uso de uno de: ZD6474 y 5-FU; ZD6474 y CPT-11; y ZD6474 y 5-FU y CPT-11, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está opcionalmente siendo tratado con radiación ionizante.

La angiogénesis normal desempeña un papel importante en diversos procesos, que incluyen el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y varios componentes de la función reproductiva femenina. La angiogénesis indeseable o patológica ha sido asociada con enfermedades que incluyen la retinopatía diabética, la psoriasis, el cáncer, la artritis reumatoide, el ateroma, el sarcoma de Kaposi y el hemangioma (Fan *et al*, 1995, Trends Pharmacol. Sci., 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Se cree que la alteración de la permeabilidad vascular desempeña un papel tanto en los procesos fisiológicos normales como en los patológicos (Cullinan-Bove *et al*, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger *et al*, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Se han identificado varios polipéptidos con actividad promotora del crecimiento celular endotelial *in vitro*, incluyendo los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (aFGF y bFGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En virtud de la expresión restringida de sus receptores, la actividad de factor de crecimiento de VEGF, en contraste con la de los FGF, es relativamente específica de las células endoteliales. Los resultados recientes indican que el VEGF es un importante estimulante tanto de la angiogénesis normal como de la patológica (Jakeman *et al*, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch *et al*, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155) y de la permeabilidad vascular (Connolly *et al*, 1989, J. Biol. Chem 264: 20017-20024). El antagonismo de la acción del VEGF por secuestro del VEGF con anticuerpos puede dar como resultado la inhibición del crecimiento tumoral (Kim *et al*, 1993, Nature 362: 841-844).

Las tirosina cinasas receptoras (RTK, por sus siglas en inglés) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembranales consisten de manera característica en un dominio extracelular de unión al ligando conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio intracelular con actividad tirosina cinasa. La unión del ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad de la tirosina cinasa asociada al receptor, que conduce a la fosforilación de los restos de tirosina tanto en el receptor como en otras moléculas intracelulares. Estos cambios en la fosforilación de la tirosina inician una cascada de señales que conduce a una serie de respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias diferenciadas de RTK, definidas por la homología de la secuencia de aminoácidos. Una de estas subfamilias comprende actualmente el receptor de tirosina cinasa de tipo fms, Flt-1, el receptor que contiene el dominio de inserción de la cinasa, KDR (también denominado Flk-1) y otro receptor de tirosina cinasa de tipo fms, Flt-4. Se ha demostrado que dos de estas RTK relacionadas, Flt-1 y KDR, se unen al VEGF con gran afinidad (De Vries *et al*, 1992, Science 255: 989-991; Terman *et al*, 1992, Biochem Biophys. Res. Comm., 1992, 187: 1579-1586). La fijación del VEGF a estos receptores expresados en células heterólogas se ha asociado con cambios en el estado de fosforilación de la tirosina de las proteínas celulares y en los flujos de calcio.

El VEGF es un estímulo clave para la vasculogénesis y la angiogénesis. Esta citocina induce un fenotipo de crecimiento vascular rápido induciendo la proliferación de células endoteliales, la expresión y la migración de la proteasa, y la posterior organización de las células para formar un tubo capilar (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., and Connolly, D.T., Science (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., and Charles, S.T., Microvasc. Res., 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandoita, S.J., Orci, L. and Vassalli, J.D., Enzyme Protein, 49: 138-162, 1996.). Además, el VEGF induce una permeabilidad vascular significativa (Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., and Senger, D.R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. and Williams, B. J. Physiol. (Lond.), 533: 263-272, 2001), promoviendo la formación de una red vascular inmadura, hiperpermeable, que es característica de la angiogénesis patológica.

Se ha demostrado que la activación del KDR solo es suficiente para promover todas las respuestas fenotípicas principales al VEGF, incluyendo la proliferación, la migración y la supervivencia de las células endoteliales, y la inducción de permeabilidad vascular (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H-J., and Dehio, C., EMBO J., 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. and Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem, 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zioncheck, T.F., Pelletier, N. and Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001).

Se describen derivados de quinazolina que son inhibidores del receptor tirosina cinasa de VEGF en las publicaciones de las solicitudes de patente internacional n.º WO 98/13354 y WO 01/32651. En los documentos WO 98/13354 y WO 01/32651 se describen compuestos que tienen actividad frente al receptor tirosina cinasa de VEGF a la vez que tienen algo de actividad frente al receptor tirosina cinasa de EGF. El compuesto de la presente invención, ZD6474, entra dentro de la descripción general amplia del documento WO 98/13354 y se da como ejemplo en el documento WO 01/32651.

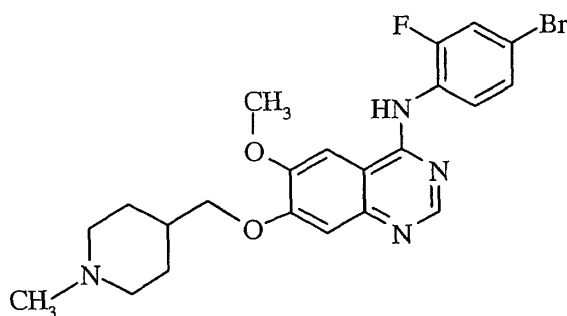
En el documento WO 01/32651 se afirma que los compuestos de dicha invención:

«se pueden aplicar como una monoterapia o pueden implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos adicionales. Tal tratamiento conjunto se puede conseguir mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento». A continuación, el documento WO 01/32651 continúa describiendo ejemplos de tal tratamiento conjunto que incluyen la cirugía, radioterapia y muchos tipos de agentes quimioterapéuticos que incluyen 5-fluorouracilo (5-FU) e irinotecán (CPT-11). En ninguna parte del documento WO 01/32651 se especifica que el uso de cualquier compuesto de la invención con otros tratamientos producirá sorprendentemente efectos beneficiosos.

Inesperada y sorprendentemente se ha encontrado ahora que el compuesto particular ZD6474 usado en combinación con una selección particular de terapias de combinación, concretamente con uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11, produce efectos antiangiogénicos y/o efectos reductores de la permeabilidad vascular significativamente mejores que uno cualquiera de: ZD6474; 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11 usados solos. Según un aspecto de la presente invención, el ZD6474 usado en combinación con uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11 produce efectos anticancerosos significativamente mejores que uno cualquiera de: ZD6474; 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11 usados solos. Según un aspecto de la presente invención, el ZD6474 usado en combinación con uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11 produce efectos significativamente mejores sobre los tumores sólidos que uno cualquiera de: ZD6474; 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11 usados solos. Según un aspecto de la presente invención, el ZD6474 usado en combinación con uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11 produce efectos significativamente mejores en el cáncer colorrectal que uno cualquiera de: ZD6474; 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11 usados solos.

Los efectos anticancerosos de una combinación de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, los efectos antitumorales, la velocidad de respuesta, el tiempo para la progresión de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Los efectos antitumorales de una combinación de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, la inhibición del crecimiento tumoral, el retraso en el crecimiento tumoral, la regresión del tumor, el encogimiento del tumor, el aumento del tiempo para el crecimiento de nuevo del tumor tras el cese del tratamiento y la ralentización de la progresión de la enfermedad. Se espera que cuando se administre una combinación de la presente invención a un animal de sangre caliente tal como un ser humano, necesitado de un tratamiento para el cáncer, con o sin un tumor sólido, dicha combinación producirá un efecto, medido, por ejemplo, por uno o más de: el grado del efecto antitumoral, la velocidad de respuesta, el tiempo para la progresión de la enfermedad y la tasa de supervivencia.

Según la presente invención se describe una combinación para la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto de reducción de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina, conocida también como ZD6474:



ZD6474

o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de uno de:

a) 5-FU;

b) CPT-11; y

5 c) 5-FU y CPT-11.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11.

10 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11.

15 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento del cáncer colorrectal en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11.

20 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11; en la que ZD6474, 5-FU y CPT-11 se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

25 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11; en la que ZD6474, 5-FU y CPT-11 se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11; en la que ZD6474, 5-FU y CPT-11 se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición para el tratamiento del cáncer colorrectal en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11; en la que ZD6474, 5-FU y CPT-11 se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Según otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y 5-FU en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Según otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y CPT-11 en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y 5-FU y CPT-11 en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un producto de combinación que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 5-FU, para uso en un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un producto de combinación que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y CPT-11, para uso en un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia.

- 5 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un producto de combinación que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 5-FU y CPT-11, para uso en un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y 5-FU.

- 10 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y CPT-11.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y 5-FU y CPT-11.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 15 a) ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una primera forma farmacéutica unitaria;
b) 5-FU en una segunda forma farmacéutica unitaria; y
c) recipientes para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 20 a) ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una primera forma farmacéutica unitaria;
b) CPT-11 en una segunda forma farmacéutica unitaria; y
c) recipientes para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 25 a) ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una primera forma farmacéutica unitaria;
b) 5-FU en una segunda forma farmacéutica unitaria;
c) CPT-11 en una tercera forma farmacéutica unitaria; y
d) recipientes para contener dichas primera, segunda y tercera formas farmacéuticas;

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 30 a) ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma farmacéutica unitaria;
b) 5-FU junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma farmacéutica unitaria; y
c) recipientes para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 35 a) ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma farmacéutica unitaria;
b) CPT-11 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma farmacéutica unitaria; y
c) recipientes para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 40 a) ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma farmacéutica unitaria;
b) 5-FU junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma farmacéutica unitaria;

c) CPT-11 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una tercera forma farmacéutica unitaria; y

d) recipientes para contener dichas primera, segunda y tercera formas farmacéuticas;

5 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno de:

a) 5-FU;

b) CPT-11; y

c) 5-FU y CPT-11

10 en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno de:

a) 5-FU;

b) CPT-11; y

15 c) 5-FU y CPT-11

en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno de:

20 a) 5-FU;

b) CPT-11; y

c) 5-FU y CPT-11

en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antitumoral en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

25 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno de:

a) 5-FU;

b) CPT-11; y

c) 5-FU y CPT-11

30 en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente tal como un ser humano en el que el cáncer es un cáncer colorrectal.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un tratamiento terapéutico de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad eficaz de 5-FU, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente tal como un ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico, en el que los ZD6474 y 5-FU se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado y en cualquier orden.

35 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un tratamiento terapéutico de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad eficaz de CPT-11, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente tal como un ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico, en el que los ZD6474 y CPT-11 se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado y en cualquier orden.

45 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un tratamiento terapéutico de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad eficaz de 5-FU, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la

administración de una cantidad eficaz de CPT-11, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente tal como un ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico, en el que los ZD6474, 5-FU y CPT-11 se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado y en cualquier orden.

- 5 Un tratamiento de combinación de la presente invención como se define aquí se puede realizar por la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de dicho tratamiento. Un tratamiento de combinación, según se define en esta memoria, se puede aplicar como una terapia única o puede implicar cirugía o radioterapia o un agente quimioterapéutico adicional, en adición a un tratamiento de combinación de la invención. La cirugía puede comprender la etapa de resección parcial o completa del tumor, antes, durante o después de la administración del tratamiento de combinación con ZD6474 descrito en la presente memoria.

10 Otros agentes quimioterapéuticos para uso opcional con un tratamiento de combinación de la presente invención incluyen los descritos en el documento WO 01/32651.

Dicha quimioterapia puede cubrir cinco categorías principales de agentes terapéuticos como se indica en el documento WO 01/32651:

- 15 (i) otros agentes antiangiogénicos, que incluyen agentes para dianas vasculares;
- (ii) agentes citostáticos;
- (iii) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo interferón);
- (iv) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab); y
- 20 (v) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, tales como los usados en oncología médica; y otras categorías de agentes son:
- (vi) terapias antisentido;
- (vii) métodos de terapia génica; y
- (ix) métodos de inmunoterapia.

- 25 La administración de una combinación múltiple de ZD6474, 5-FU y radiación ionizante o ZD6474, CPT-11 y radiación ionizante o ZD6474, 5-FU, CPT-11 y radiación ionizante puede producir efectos, tales como efectos antitumorales, mayores que los conseguidos con cualquiera de ZD6474, 5-FU, CPT-11 y radiación ionizante usados solos. La administración de una combinación múltiple de ZD6474, 5-FU y radiación ionizante o ZD6474, CPT-11 y radiación ionizante o ZD6474, 5-FU, CPT-11 y radiación ionizante puede producir efectos, tales como efectos antitumorales, mayores que los conseguidos con la combinación de ZD6474 y 5-FU, mayores que los conseguidos con la combinación de ZD6474 y CPT-11 y mayores que los conseguidos con la combinación de ZD6474, 5-FU y CPT-11. La administración de una combinación múltiple de ZD6474, 5-FU y radiación ionizante o ZD6474, CPT-11 y radiación ionizante o ZD6474, 5-FU, CPT-11 y radiación ionizante puede producir efectos, tales como efectos antitumorales, mayores que los conseguidos con la combinación de ZD6474 y radiación ionizante, mayores que los conseguidos con la combinación de 5-FU y radiación ionizante, mayores que los conseguidos con la combinación de CPT-11 y radiación ionizante, y mayores que los conseguidos con la combinación de 5-FU, CPT-11 y radiación ionizante.

- 40 Según la presente invención se describe una combinación para la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

- Según la presente invención se describe una combinación para la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

- 50 Según la presente invención se describe una combinación para la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

Según la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

- 5 Según la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

- 10 Según la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

- 15 Según la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

- 20 Según la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

- 25 Según la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante.

En particular el cáncer que implica un tumor sólido es el cáncer colorrectal.

- 30 Según otro aspecto de la presente invención se describe una combinación para la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en la que ZD6474 y 5-FU se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 35 Según otro aspecto de la presente invención se describe una composición para la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en la que ZD6474 y CPT-11 se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 40 Según otro aspecto de la presente invención se describe una composición para la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en la que ZD6474, 5-FU y CPT-11 se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 45 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en la que ZD6474 y 5-FU se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 50 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad

eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en la que ZD6474 y CPT-11 se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en la que ZD6474, 5-FU y CPT-11 se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en la que ZD6474 y 5-FU se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en la que ZD6474 y CPT-11 se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación para el tratamiento de un cáncer que implica un tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de 5-FU, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de CPT-11 y antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz de radiación ionizante, en la que ZD6474, 5-FU y CPT-11 se pueden administrar cada uno opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 5-FU en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

- 30 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y CPT-11 en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

- 35 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 5-FU y CPT-11 en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o un efecto reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

- 40 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 5-FU en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

- 45 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y CPT-11 en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

- 50 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 5-FU y CPT-11 en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anticanceroso en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

En particular el animal de sangre caliente tal como un ser humano tiene cáncer colorrectal.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 5-FU en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antitumoral en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

5 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y CPT-11 en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antitumoral en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

10 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 5-FU y CPT-11 en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antitumoral en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

15 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un tratamiento terapéutico de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad eficaz de 5-FU, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y la administración de una cantidad eficaz de radiación ionizante, a un animal de sangre caliente tal como un ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico, en el que los ZD6474, 5-FU y radiación ionizante se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado y en cualquier orden.

20 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un tratamiento terapéutico de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad eficaz de CPT-11, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y la administración de una cantidad eficaz de radiación ionizante, a un animal de sangre caliente tal como un ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico, en el que los ZD6474, CPT-11 y radiación ionizante se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado y en cualquier orden.

25 Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un tratamiento terapéutico de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de ZD6474 o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad eficaz de 5-FU, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad eficaz de CPT-11, opcionalmente junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y la administración de una cantidad eficaz de radiación ionizante, a un animal de sangre caliente tal como un ser humano que necesita tal tratamiento terapéutico, en el que los ZD6474, 5-FU, CPT-11 y radiación ionizante se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado y en cualquier orden.

35 Un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante significa un animal de sangre caliente tal como un ser humano que se trata con radiación ionizante antes, después o al mismo tiempo que la administración de un medicamento o de un tratamiento de combinación que comprende ZD6474 y uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11. Por ejemplo, dicha radiación ionizante se puede dar a dicho animal de sangre caliente tal como un ser humano dentro del período de una semana antes a una semana después de la administración de un medicamento o de un tratamiento de combinación que comprende ZD6474 y uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11. Esto quiere decir que ZD6474, 5-FU, CPT-11 y la radiación ionizante se pueden administrar por separado o secuencialmente en cualquier orden, o se pueden administrar simultáneamente. El animal de sangre caliente puede experimentar el efecto de cada uno de ZD6474, 5-FU, CPT-11 y la radiación simultáneamente.

45 Según un aspecto de la presente invención la radiación ionizante se administra antes de uno de ZD6474 y uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11, o después de uno de ZD6474 y uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11.

Según un aspecto de la presente invención la radiación ionizante se administra antes de cualquiera de ZD6474 y uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11 o después de todos de ZD6474 y uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11.

50 Según un aspecto de la presente invención, el ZD6474 se administra a un animal de sangre caliente después de que el animal ha sido tratado con radiación ionizante.

55 Como se ha indicado antes, los tratamientos de combinación de la presente invención, que consisten en ZD6474, opcionalmente con radiación ionizante, combinado con uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11, como se define en la presente memoria, son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o sus efectos sobre la permeabilidad vascular. La angiogénesis y/o la permeabilidad vascular acrecentada están presentes en una amplia gama de enfermedades que incluyen el cáncer (incluyendo leucemia, mieloma múltiple y linfoma), diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, restenosis arterial,

enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, linfedema, formación excesiva de cicatrices y adhesiones, endometriosis, sangrado uterino disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales (incluyendo degeneración macular relacionada con la edad). Se espera que los tratamientos de combinación de la presente invención sean particularmente útiles en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer y el sarcoma de Kaposi. En particular se espera que los tratamientos de combinación de la invención ralenticen de forma ventajosa el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes, por ejemplo, tumores de colon, de mama, próstata, pulmones y piel. Más particularmente, se espera que tales tratamientos de combinación de la invención inhiban cualquier forma de cáncer asociado con VEGF incluyendo leucemia, mieloma múltiple y linfoma y también, por ejemplo, que inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF, especialmente los tumores que dependen significativamente de VEGF para su crecimiento y dispersión, incluyendo por ejemplo, ciertos tumores de colon, de mama, próstata, pulmón, vulva y piel.

Según un aspecto de la presente invención, se espera que tales tratamientos de combinación de la invención ralenticen de forma ventajosa el crecimiento de tumores primarios y secundarios (recurrentes) en el cáncer colorrectal.

En otro aspecto de la presente invención se espera que el ZD6474, opcionalmente con radiación ionizante, y uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11 inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF especialmente los tumores que dependen significativamente de VEGF para su crecimiento y dispersión.

En otro aspecto de la presente invención se espera que el ZD6474, opcionalmente con radiación ionizante, y uno de: 5-FU; CPT-11; y 5-FU y CPT-11 inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados tanto con VEGF como con EGF especialmente los tumores que dependen significativamente de VEGF y EGF para su crecimiento y dispersión.

Según otro aspecto de la presente invención el efecto de una combinación de tratamiento de la presente invención se espera que sea al menos equivalente a la suma de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento usados solos, esto es, de cada uno de ZD6474, 5-FU, CPT-11 y la radiación ionizante usados solos.

Según otro aspecto de la presente invención el efecto de una combinación de tratamiento de la presente invención se espera que sea mayor que la suma de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento usados solos, esto es, de cada uno de ZD6474, 5-FU, CPT-11 y la radiación ionizante usados solos.

Según otro aspecto de la presente invención el efecto de una combinación de tratamiento de la presente invención se espera que sea un efecto sinérgico.

Según la presente invención un tratamiento de combinación se define como proporcionador de un efecto sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior, cuando se mide, por ejemplo, por el grado de respuesta, la velocidad de respuesta, el tiempo de progresión de la enfermedad o el período de supervivencia, que el que se consigue dosificando uno u otro de los componentes del tratamiento de combinación a su dosis convencional. Por ejemplo, el efecto del tratamiento de combinación es sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior al efecto alcanzable con ZD6474, 5-FU, CPT-11, 5-FU y CPT-11, o la radiación ionizante usados solos. Además, el efecto del tratamiento de combinación es sinérgico si se obtiene un efecto beneficioso en un grupo de pacientes que no responden (o responden mal) a ZD6474, 5-FU, CPT-11, 5-FU y CPT-11, o radiación ionizante usados solos. Además, el efecto del tratamiento de combinación se define por conseguir un efecto sinérgico si uno de los componentes se dosifica a su dosis convencional y el otro o los otros componentes se dosifican a una dosis reducida, y el efecto terapéutico medido, por ejemplo, por el grado de respuesta, la velocidad de respuesta, el tiempo de progresión de la enfermedad o el período de supervivencia, es equivalente al que se puede lograr tras la dosificación de cantidades convencionales de los componentes del tratamiento de combinación. En particular, se considera que hay sinergia si la dosis convencional de ZD6474, 5-FU, CPT-11, 5-FU y CPT-11, o de radiación ionizante se puede reducir sin detrimento para uno o más entre el grado de respuesta, la velocidad de respuesta, el tiempo para la progresión de la enfermedad o los datos de supervivencia, en particular sin detrimento para el grado de respuesta, pero con menos efectos secundarios y/o con efectos secundarios menos problemáticos que los que se producen cuando se usan dosis convencionales de cada componente.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como comprimidos o cápsulas, para la administración nasal o la administración por inhalación, por ejemplo como un polvo o solución, para inyección parenteral (incluyendo inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o perfusión) por ejemplo como una solución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica, por ejemplo como una pomada o crema, para la administración rectal, por ejemplo como un supositorio, o la vía de administración puede ser por inyección directa en el tumor o por administración regional o por administración local. En otras realizaciones de la presente invención, el ZD6474 del tratamiento de combinación se puede administrar por vía endoscópica, intratraqueal, intralesional, percutánea, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intratumoral. En general las composiciones descritas en esta memoria se pueden preparar de una

manera convencional usando excipientes convencionales. Las composiciones de la presente invención se presentan de forma ventajosa en una forma farmacéutica unitaria.

El compuesto ZD6474 se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 10-500 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, por ejemplo aproximadamente 0,3-15 mg/kg en un ser humano. Se prevé una dosis unitaria en el intervalo de, por ejemplo, 0,3 a 15 mg/kg, preferiblemente se contempla de 0,5 a 5 mg/kg, y ésta es normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma farmacéutica unitaria tal como un comprimido o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo, de 25 a 500 mg de ingrediente activo. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 0,5-5 mg/kg.

El compuesto CPT-11 es conocido también como irinotecán. El CPT-11 se puede administrar de acuerdo con cualquier vía conocida de administración y dosificación.

Por ejemplo, el CPT-11 se puede dosificar a 350 mg/m² como una perfusión intravenosa durante un período de 30 a 90 minutos cada 3 semanas.

El CPT-11 es un derivado semisintético de camptotecina y se metaboliza *in vivo* hasta un metabolito activo SN-38.

El compuesto 5-FU es 5-fluorouracilo. El 5-FU se puede administrar según cualquier vía conocida de administración y dosificación.

Por ejemplo el 5-FU se puede administrar como una perfusión intravenosa diaria de 15 mg/kg diluido en 500 ml de solución de dextrosa al 5 % o 500 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % administrados por perfusión intravenosa: al caudal de 40 gotas por minuto en 4 horas; o administrado por perfusión en 30 a 60 minutos; o como una perfusión continua diaria en 24 horas. Se recomienda que la dosis diaria de 5-FU no exceda de 1 g. Usualmente, el 5-FU se administra diariamente por una de estas vías hasta que se hayan administrado 12-15 g y esto constituye un curso de 5-FU. Es práctica usual dejar 4 a 6 semanas entre cursos de 5-FU. Alternativamente, el 5-FU se puede administrar por inyección intravenosa a una dosis de 12 mg/kg en tres días consecutivos, seguido por 6 mg/kg los días 5, 7 y 9, es decir los tres días alternos siguientes, seguido por una dosis de mantenimiento de 5-15 mg/kg por inyección intravenosa una vez por semana. Alternativamente, el 5-FU se puede administrar por inyección intravenosa a una dosis de 15 mg/kg una vez por semana durante la duración del tratamiento del paciente. El 5-FU también se puede dosificar intra-arterialmente como una perfusión regional a 5-7,5 mg/kg mediante una perfusión continua de 24 horas. El 5-FU también se puede administrar oralmente a una dosis de 15 mg/kg una vez por semana o a una dosis de 15 mg/kg durante seis días sucesivos seguido por 15 mg/kg una vez por semana.

El 5-FU se administra comúnmente con leucovorina. Para evitar las dudas, los tratamientos de combinación de la presente invención incluyen el uso de 5-FU cuando se da con, o sin, leucovorina.

La leucovorina se puede administrar según cualquier vía de administración y dosificación conocidas. Por ejemplo, la leucovorina se puede administrar oralmente. Cuando se usa en combinación con 5-FU, la leucovorina se administra convenientemente como leucovorina de calcio y se da intravenosamente. Por ejemplo, la leucovorina de calcio se puede administrar a una dosis de 200 mg/m² mediante inyección intravenosa lenta, seguida inmediatamente por 5-FU a una dosis inicial de 370 mg/m² por inyección intravenosa. La inyección de leucovorina no se debe administrar más rápidamente que en 3-5 minutos debido al contenido de calcio de la solución. Este tratamiento se repite diariamente durante 5 días consecutivos. Se pueden administrar subsiguientes cursos después de un intervalo sin tratamiento de 21-28 días.

Alternativamente, se puede usar el siguiente régimen: 500 mg/m² de leucovorina administrados por perfusión en 2 horas cada semana durante 6 semanas con 500 mg/m² de 5-FU administrados como un bolo por vía i.v. a mitad de camino del período de 6 semanas.

Alternativamente, se puede usar el siguiente régimen: 200 mg/m² de leucovorina administrados por perfusión i.v. en 2 horas seguidos por 400 mg/m² de 5-FU en bolo i.v. seguidos por 600 mg/m² de 5-FU administrados por perfusión i.v. en 22 horas, repetido durante 2 días consecutivos. El ciclo se repite cada 2 semanas.

Alternativamente, se puede administrar el 5-FU oralmente como capecitabina (Xeloda™), tegafur, o TS-1. La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina relativamente no citotóxico que funciona como un precursor del 5-FU administrado oralmente. La capecitabina se puede administrar según cualquier dosificación conocida. Por ejemplo, se puede administrar oralmente una dosis de 1250 mg/m² dos veces al día, (equivalente a una dosis diaria de 2500 mg/m²), durante 14 días seguido por un período de descanso de 7 días.

Los tratamientos de combinación de la presente invención incluyen el uso de 5-FU cuando se administra de cualquier forma, (incluyendo las formas de profármaco y precursor que se convierten en 5-FU sistémicamente o dentro del tumor), cuando se administra por cualquier vía y cuando se administra con, o sin, leucovorina.

Los tratamientos de combinación de la presente invención incluyen el uso de CPT-11 o SN-38 cuando se administran de cualquier forma, (incluyendo las formas de profármaco y precursor que se convierten en SN-38

sistémicamente o dentro del tumor e incluyendo formulaciones liposomiales), cuando se administran por cualquier vía.

La radioterapia se puede administrar según las prácticas conocidas en radioterapia clínica. Las dosificaciones de radiación ionizante serán las conocidas para uso en radioterapia clínica. La terapia de radiación usada incluirá por ejemplo el uso de rayos γ , rayos X, y/o la administración dirigida de radiación procedente de radioisótopos. Otras formas de factores que dañan el ADN también están incluidas en la presente invención, tales como microondas e irradiación UV. Por ejemplo, los rayos X se pueden dosificar en dosis diarias de 1,8 a 2,0 Gy, 5 días por semana durante 5 a 6 semanas. Normalmente una dosis fraccionada total estará en el intervalo de 45 a 60 Gy. Se pueden administrar dosis únicas más grandes, por ejemplo de 5 a 10 Gy, como parte de un curso de radioterapia. Las dosis únicas se pueden administrar de modo intraoperativo. Se puede usar radioterapia hiperfraccionada, por la cual se administran regularmente dosis pequeñas de rayos X a lo largo de un período de tiempo, por ejemplo 0,1 Gy por hora a lo largo de varios días. Los intervalos de dosificación para los radioisótopos varían ampliamente, y dependen de la semivida del isótopo, la fuerza y tipo de radiación emitida, y de la absorción por parte de las células.

Como se ha indicado antes, el tamaño de la dosis de cada terapia que se requiere para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la dosificación óptima puede ser determinada por el médico que está tratando a un paciente particular. Por ejemplo, puede ser necesario o deseable reducir las dosis mencionadas anteriormente de los componentes de los tratamientos de combinación, con el fin de reducir la toxicidad.

Los tratamientos de combinación de la presente invención comprenden: ZD6474 y 5-FU; ZD6474 y CPT-11; ZD6474, 5-FU y CPT-11; ZD6474, 5-FU y radiación ionizante; ZD6474, CPT-11 y radiación ionizante; ZD6474, 5-FU, CPT-11 y radiación ionizante. Los agentes de los mismos se pueden administrar separada o secuencialmente en cualquier orden, o se pueden administrar simultáneamente.

La presente invención comprende combinaciones de 5-FU o CPT-11 o 5-FU y CPT-11 con ZD6474 o con una sal de ZD6474.

Las sales para uso en las composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero pueden ser útiles otras sales en la producción de ZD6474 y de sus sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales se pueden formar con una base orgánica o inorgánica que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable. Estas sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Se puede preparar ZD6474, por ejemplo, según cualquiera de los siguientes procedimientos ilustrados por los ejemplos (a) -(c) en los cuales, a menos que se indique otra cosa:-

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria a vacío y los procedimientos del tratamiento final se llevaron a cabo después de retirar los sólidos residuales, tales como agentes de secado, por filtración;

(ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto es, en el intervalo de 18-25°C, y en una atmósfera de un gas inerte tal como argón;

(iii) la cromatografía en columna (por el procedimiento rápido) y la cromatografía de líquidos de media presión (MPLC) se realizaron en sílice Kieselgel de Merck (Art. 9385) o en sílice de fase reversa Lichroprep RP-18 de Merck (Art. 9303) obtenidas de E. Merck, Darmstadt, Germany;

(iv) los rendimientos se proporcionan sólo para ilustración y no son necesariamente los máximos que se pueden conseguir;

(v) los puntos de fusión no están corregidos y fueron determinados utilizando un aparato automático de puntos de fusión Mettler SP62, un aparato con baño de aceite o un aparato de placa caliente Koffler.

(vi) las estructuras de los productos finales de la fórmula I se confirmaron por resonancia magnética nuclear (NMR) (generalmente de protón) y técnicas de espectroscopía de masas; los valores de los desplazamientos químicos de resonancia magnética de protón se determinaron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se muestran como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, ancho; q, cuadruplete; los espectros NMR se realizaron en un aparato de 400 MHz a 24 °C.

(vii) los intermedios generalmente no se caracterizaron totalmente y la pureza se evaluó por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), análisis de infra-rojo (IR) o análisis NMR;

(viii) se utilizaron las siguientes abreviaturas:

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

THF tetrahidrofurano

5 TFA ácido trifluoroacético

NMP 1-metil-2-pirrolidinona.]

Procedimiento (a)

Una solución de formaldehído acuoso al 37 % (50 µl, 0,6 mmol) seguida por cianoborohidruro de sodio (23 mg, 0,36 mmol) se añadió a una solución de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (139 mg, 0,3 mmol), en una mezcla de THF/metanol (1,4 ml/1,4 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió agua y se separaron los componentes volátiles a vacío. Se trituró el residuo con agua, se filtró, se lavó con agua, y se secó a vacío. Se purificó el sólido por cromatografía sobre alúmina neutra eluyendo con cloruro de metileno seguido por cloruro de metileno/acetato de etilo (1/1) seguido por cloruro de metileno/acetato de etilo/metanol (50/45/5). Se evaporaron a vacío las fracciones que contienen el producto esperado. El sólido blanco resultante se disolvió en cloruro de metileno/metanol (3 ml/3 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 3 N en éter (0,5 ml). Se separaron los componentes volátiles a vacío. Se trituró el sólido con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío para dar el hidrocloreto de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (120 mg, 69 %).

EM-ESI: 475-477 [MH]⁺

20 El espectro NMR de la forma protonada de hidrocloreto de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina muestra la presencia de 2 formas A y B en una relación A:B de aproximadamente 9:1.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 1,55-1,7 (m, forma A 2H); 1,85-2,0 (m, forma B 4H); 2,03 (d, forma A 2H); 2,08-2,14 (br s, forma A 1H); 2,31-2,38 (br s, forma B 1H); 2,79 (s, forma A 3H); 2,82 (s, forma B 3H); 3,03 (t, forma A 2H); 3,21 (br s, forma B 2H); 3,30 (br s, forma B 2H); 3,52 (d, forma A 2H); 4,02 (s, 3H); 4,12 (d, forma A 2H); 4,30 (d, forma B 2H); 7,41 (s, 1H); 7,5-7,65 (m, 2H); 7,81 (d, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,88 (s, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 46,0	H 5,2	N 9,6
C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ BrF 0,3H ₂ O 2,65HCl	Teórico	C 45,8	H 4,8	N 9,7 %

El material de partida se preparó como sigue:

30 Una solución de hidrocloreto de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (8,35 g, 27,8 mmol), (preparada, por ejemplo, como se describe en el documento WO 97/22596, ejemplo 1), y 4-bromo-2-fluoroanilina (5,65 g, 29,7 mmol) en 2-propanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Se recogió el precipitado resultante por filtración, se lavó con 2-propanol y después con éter y se secó a vacío para dar el hidrocloreto de 7-benciloxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (9,46 g, 78 %).

35 Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆; CD₃COOD) 4,0 (s, 3H); 5,37 (s, 2H); 7,35-7,5 (m, 4H); 7,52-7,62 (m, 4H); 7,8 (d, 1H); 8,14 (9s, 1H); 8,79 (s, 1H)

EM-ESI: 456 [MH]⁺.

Análisis elemental:	Encontrado	C 54,0	H 3,7	N 8,7
C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₂ BrF 0,9HCl	Teórico	C 54,2	H 3,7	N 8,6 %

40 Una solución de hidrocloreto de 7-benciloxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (9,4 g, 19,1 mmol) en TFA (90 ml) se calentó a reflujo durante 50 minutos. Se dejó enfriar la mezcla y se vertió sobre hielo. El precipitado

resultante se recogió por filtración y se disolvió en metanol (70 ml). Se ajustó la solución a pH 9-10 con solución concentrada de amoníaco acuoso. Se concentró la mezcla hasta la mitad del volumen inicial por evaporación. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y después con éter, y se secó a vacío para dar la 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (5,66 g, 82 %).

- 5 Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 ; CD_3COOD) 3,95 (s, 3H); 7,09 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,31 (s, 1H)

EM-ESI: 366 $[\text{MH}]^+$.

Análisis elemental:	Encontrado	C 49,5	H 3,1	N 11,3
$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrF}$	Teórico	C49,5	H 3,0	N 11,5 %

- 10 Manteniendo la temperatura en el intervalo de 0-5 °C, se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (41,7 g, 0,19 mol) en acetato de etilo (75 ml) en porciones a una solución de 4-piperidincarboxilato de etilo (30 g, 0,19 mol) en acetato de etilo (150 ml) enfriada a 5 °C. Después de agitar durante 48 horas a temperatura ambiente, se vertió la mezcla sobre agua (300 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó sucesivamente con agua (200 ml), ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (200 ml), hidrogenocarbonato de sodio saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó
- 15 (MgSO_4) y se evaporó para dar el 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin)carboxilato de etilo (48 g, 98 %).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1,25 (t, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,55-1,70 (m, 2H); 1,8-2,0 (d, 2H); 2,35-2,5 (m, 1H); 2,7-2,95 (t, 2H); 3,9-4,1 (br s, 2H); 4,15 (q, 2H)

- 20 Se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (133 ml, 0,133 mol) en porciones a una solución de 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin)carboxilato de etilo (48 g, 0,19 mol) en THF seco (180 ml) enfriada a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 horas, se añadió agua (30 ml) seguida por hidróxido de sodio 2 N (10 ml). El precipitado se separó por filtración a través de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el precipitado con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina (36,3 g, 89 %).

MS (EI): 215 $[\text{M}]^+$

- 25 Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1,05-1,2 (m, 2H); 1,35-1,55 (m, 10H); 1,6-1,8 (m, 2H); 2,6-2,8 (t, 2H); 3,4-3,6 (t, 2H); 4,0-4,2 (br s, 2H)

- 30 Se añadió 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (42,4 g, 0,378 mol) a una solución de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina (52,5 g, 0,244 mol) en *tert*-butil-metil-éter (525 ml). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla a 5 °C y se añadió una solución de cloruro de toluenosulfonilo (62,8 g, 0,33 mmol) en *tert*-butil-metil-éter (525 ml) en porciones durante 2 horas mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió éter de petróleo (1 l). Se separó el precipitado por filtración. Se evaporó el filtrado dando un sólido. Se disolvió el sólido en éter y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (2 x 500 ml), agua, hidrogenocarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina (76,7 g, 85 %).

- 35 MS (ESI): 392 $[\text{MNa}]^+$

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1,0-1,2 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,65 (d, 2H); 1,75-1,9 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,55-2,75 (m, 2H); 3,85 (d, 1H); 4,0-4,2 (br s, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,8 (d, 2H)

- 40 Se añadió carbonato de potasio (414 mg, 3 mmol) a una suspensión de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (546 mg, 1,5 mmol) en DMF (5 ml). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina (636 mg, 1,72 mmol) y se calentó la mezcla a 95 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se vertió la mezcla sobre agua enfriada (20 ml). Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío para dar la 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxiquinazolina (665 mg, 79 %).

EM-ESI: 561-563 $[\text{MH}]^+$

- 45 Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1,15-1,3 (m, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,8 (d, 2H); 2,0-2,1 (m, 1H); 2,65-2,9 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,02 (br s, 2H); 4,05 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,55 (br s, 1H)

Se añadió TFA (3 ml) a una suspensión de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxiquinazolina (673 mg, 1,2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se separaron los componentes volátiles a vacío. Se trituró el residuo con una mezcla de agua/éter. Se separó la capa orgánica. Se lavó de nuevo la capa acuosa con éter. Se ajustó la capa acuosa a pH 10 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica (MgSO_4) y se separó el disolvente a vacío. Se trituró el sólido con una mezcla de éter/éter de petróleo (1/1), se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío para dar la 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (390 mg, 70,5 %).

EM-ESI: 461-463 [MH]⁺

- 10 Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1,13-1,3 (m, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,87-2,0 (m, 1H), 2,5 (d, 2H), 3,0 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,98 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,55 (br s, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 54,5	H 4,9	N 12,1
$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{BrF}$	Teórico	C 54,7	H 4,8	N 12,1 %

Procedimiento (b)

- 15 Se añadió formaldehído acuoso al 37 % (3,5 ml, 42 mmol) a una solución de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-7-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxiquinazolina (3,49 g, 6,22 mmol), (preparada como se describe para el material de partida en el procedimiento (a) anterior), en ácido fórmico (35 ml). Después de calentar a 95 °C durante 4 horas se separaron los componentes volátiles a vacío. Se suspendió el residuo en agua y se ajustó la mezcla a pH 10,5 mediante la adición lenta de una solución de hidróxido de sodio 2 N. Se extrajo la suspensión con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar la 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (2,61 g, 88 %).

EM-ESI: 475-477 [MH]⁺

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1,3-1,45 (m, 2H), 1,8 (d, 2H), 1,7-1,9 (m, 1H), 1,95 (t, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,85 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,05 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,54 (s, 1H)

25

Análisis elemental:	Encontrado	C 55,4	H 5,1	N 11,6
$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{BrF}$	Teórico	C 55,6	H 5,1	N 11,8 %

Procedimiento (c)

- 30 Se calentó a reflujo durante 1,5 horas, una suspensión de 4-cloro-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (200 mg, 0,62 mmol) y 4-bromo-2-fluoroanilina (142 mg, 0,74 mmol) en isopropanol (3 ml) que contenía cloruro de hidrógeno 6 N en isopropanol (110 µl, 0,68 ml). Después de enfriar, se recogió el precipitado por filtración, se lavó con isopropanol seguido por éter y se secó a vacío para dar el hidrocloreto de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (304 mg, 90 %).

Análisis elemental:	Encontrado	C 47,9	H 4,9	N 10,0
$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{BrF} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 1,8\text{HCl}$	Teórico	C 48,2	H 5,0	N 10,1 %

0,08 isopropanol

- 35 El espectro NMR de la forma protonada de hidrocloreto de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina muestra la presencia de dos formas A y B en una relación A:B de aproximadamente 9:1.

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1,6-1,78 (m, forma A 2H); 1,81-1,93 (br s, forma B 4H); 1,94-2,07 (d, forma A 2H); 2,08-2,23 (br s, forma A 1H); 2,29-2,37 (br s, forma B 1H); 2,73 (d, forma A 3H); 2,77 (d, forma B 3H); 2,93-3,10 (q, forma A 2H); 3,21 (br s, forma B 2H); 3,27 (br s, forma B 2H); 3,42-3,48 (d, forma A 2H); 4,04 (s, 3H); 4,10 (d, forma

A 2H); 4,29 (d, forma B 2H); 7,49 (s, 1H); 7,53-7,61 (m, 2H); 7,78 (d, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 10,48 (br s, forma A 1H); 10,79 (br s, forma B 1H); 11,90 (br s, 1H)

Para otra lectura de NMR, se añadió algo de carbonato de potasio sólido a la solución en DMSO del hidrocloreto de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina descrito antes, con el fin de liberar la base libre en el tubo de NMR. Se registró entonces de nuevo el espectro NMR y presentó solamente una forma como se describe a continuación:

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 ; carbonato de potasio sólido) 1,3-1,45 (m, 2H); 1,75 (d, 2H); 1,7-1,9 (m, 1H); 1,89 (t, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,8 (d, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,0 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,75 (s, 1H)

Se generó una muestra de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (base libre) a partir de hidrocloreto de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina, (preparado como se ha descrito antes), como sigue:

Se suspendió el hidrocloreto de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (50 mg) en cloruro de metileno (2 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado. Se secó (MgSO_4) la solución de cloruro de metileno y se separaron los componentes volátiles por evaporación para dar la 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (base libre). El NMR de la base libre así generada presenta solamente una forma como se describe a continuación:

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1,3-1,45 (m, 2H); 1,76 (d, 2H); 1,7-1,9 (m, 1H); 1,9 (t, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,8 (d, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,02 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,8 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 9,55 (br s, 1H)

Para otra lectura de NMR, se añadió algo de CF_3COOD a la solución en DMSO de NMR de la 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (base libre) descrita antes y se registró de nuevo el espectro NMR. El espectro de la forma protonada de la sal trifluoroacetato de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina así obtenida muestra la presencia de dos formas A y B en una relación A:B de aproximadamente 9:1.

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 1,5-1,7 (m, forma A 2H); 1,93 (br s, forma B 4H); 2,0-2,1 (d, forma A 2H); 2,17 (br s, forma A 1H); 2,35 (br s, forma B 1H); 2,71 (s, forma A 3H); 2,73 (s, forma B 3H); 2,97-3,09 (t, forma A 2H); 3,23 (br s, forma B 2H); 3,34 (br s, forma B 2H); 3,47-3,57 (d, forma A 2H); 4,02 (s, 3H); 4,15 (d, forma A 2H); 4,30 (d, forma B 2H); 7,2 (s, 1H); 7,3-7,5 (m, 2H); 7,6 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,7 (s, 1H)

El material de partida se preparó como sigue:

Se añadió 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina (40 g, 0,11 mol), (preparada como se describe para el material de partida en el procedimiento (a) anterior), a una suspensión de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de etilo (19,6 g, 0,1 mol) y carbonato de potasio (28 g, 0,2 mol) en DMF seca (200 ml). Después de agitar a 95 °C durante 2,5 horas, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo/éter. Se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El aceite resultante se cristalizó en éter de petróleo y la suspensión se conservó durante la noche a 5 °C. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó a vacío para dar el 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-3-metoxibenzoato de etilo (35 g, 89 %).

p.f. 81-83 °C

MS (ESI⁺): 416 [MNa]⁺

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1,2-1,35 (m, 2H); 1,4 (t, 3H); 1,48 (s, 9H); 1,8-1,9 (d, 2H); 2,0-2,15 (m, 2H); 2,75 (t, 2H); 3,9 (d, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,05-4,25 (br s, 2H); 4,35 (q, 2H); 6,85 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,65 (d, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 63,4	H 8,0	N 3,5
$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_6 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$	Teórico	C 63,2	H 8,0	N 3,5 %

Se añadió formaldehído (12 M, al 37 % en agua, 35 ml, 420 mmol) a una solución de 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-3-metoxibenzoato de etilo (35 g, 89 mmol) en ácido fórmico (35 ml). Después de agitar a 95 °C durante 3 horas, se separaron los componentes volátiles por evaporación. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se añadió cloruro de hidrógeno 3 M en éter (40 ml, 120 mmol). Después de dilución con éter, se trituró la mezcla hasta que se formó un sólido. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío durante la noche a 50 °C para dar el 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)benzoato de etilo (30,6 g, cuantitativo).

MS (ESI): 308 [MH]⁺ +

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1,29 (t, 3H); 1,5-1,7 (m, 2H); 1,95 (d, 2H); 2,0-2,15 (br s, 1H); 2,72 (s, 3H); 2,9-3,1 (m, 2H); 3,35-3,5 (br s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,9-4,05 (br s, 2H); 4,3 (q, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,6 (d, 1H)

- 5 Una solución de 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)benzoato de etilo (30,6 g, 89 mmol) en cloruro de metileno (75 ml) se enfrió a 0-5°C. Se añadió TFA (37,5 ml) seguido por la adición gota a gota durante 15 minutos de una solución de ácido nítrico 24 N fumante (7,42 ml, 178 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). Después de completar la adición, se dejó que se calentara la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separaron los componentes volátiles a vacío y se disolvió el residuo en cloruro de metileno (50 ml). Se enfrió la solución a 0-5°C y se añadió éter. Se recogió el precipitado por filtración, y se secó a vacío a 50 °C. Se disolvió el sólido en cloruro de metileno (500 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 3 M en éter (30 ml) seguido por éter (500 ml). Se recogió el sólido por filtración y se secó a vacío a 50 °C para dar el 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-6-nitrobenzoato de etilo (28,4 g, 82 %).

MS (ESI): 353 [MH]⁺.

- 15 Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1,3 (t, 3H); 1,45-1,65 (m, 2H); 1,75-2,1 (m, 3H); 2,75 (s, 3H); 2,9-3,05 (m, 2H); 3,4-3,5 (d, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,05 (d, 2H); 4,3 (q, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,66 (s, 1H)

- 20 Una suspensión de 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-6-nitrobenzoato de etilo (3,89 g, 10 mmol) en metanol (80 ml) que contenía platino al 10 % sobre carbón activado (50 % en húmedo) (389 mg) se hidrogenó a 1,8 atmósferas de presión hasta que cesó la absorción de hidrógeno. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en agua (30 ml) y se ajustó a pH 10 con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo/éter (1/1) y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa adicionalmente con acetato de etilo/éter y se reunieron las capas orgánicas. Se lavaron las capas orgánicas con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante se trituró en una mezcla de éter/éter de petróleo, se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó a vacío a 60 °C para dar el 6-amino-3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)benzoato de etilo (2,58 g, 80 %).

- 25 p.f. 111-112°C

MS (ESI): 323 [MH]⁺.

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1,35 (t, 3H); 1,4-1,5 (m, 2H); 1,85 (m, 3H); 1,95 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,9 (d, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,85 (d, 2H); 4,3 (q, 2H); 5,55 (br s, 2H); 6,13 (s, 1H); 7,33 (s, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 62,8	H 8,5	N 8,3
C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ 0,2H ₂ O	Teórico	C 62,6	H 8,2	N 8,6 %

- 30 Una solución de 6-amino-3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)benzoato de etilo (16,1 g, 50 mmol) en 2-metoxietanol (160 ml) que contenía acetato de formamida (5,2 g, 50 mmol) se calentó a 115 °C durante 2 horas. Se añadió acetato de formamida (10,4 g, 100 mmol) en porciones cada 30 minutos durante 4 horas. Se prologó el calentamiento durante 30 minutos después de la última adición. Después de enfriar, se separaron los componentes volátiles a vacío. Se disolvió el sólido en etanol (100 ml) y cloruro de metileno (50 ml). Se separó el precipitado por filtración y se concentró el filtrado hasta un volumen final de 100 ml. Se enfrió la suspensión a 5 °C y se recogió el sólido por filtración, se lavó con etanol frío seguido por éter y se secó a vacío durante la noche a 60 °C para dar la 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (12,7 g, 70 %).

MS (ESI): 304 [MH]⁺.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1,25-1,4 (m, 2H); 1,75 (d, 2H); 1,9 (t, 1H); 1,9 (s, 3H); 2,16 (s, 2H); 2,8 (d, 2H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (d, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,97 (s, 1H)

- 40 Una solución de 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2,8 g, 9,24 mmol) en cloruro de tionilo (28 ml) que contenía DMF (280 µl) se calentó a reflujo a 85 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se separaron los componentes volátiles por evaporación. Se trituró el precipitado con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío. Se disolvió el sólido en cloruro de metileno y se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar la 4-cloro-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (2,9 g, 98 %).

MS (ESI): 322 [MH]⁺.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1,3-1,5 (m, 2H); 1,75-1,9 (m, 3H); 2,0 (t, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,85 (d, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,12 (d, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,46 (s, 1H); 8,9 (s, 1H)

Alternativamente, se puede preparar la 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona como sigue:

Se añadió hidruro de sodio (1,44 g de una suspensión al 60 % en aceite mineral, 36 mmol) en porciones durante 20 minutos a una solución de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (8,46 g, 30 mmol), (preparada, por ejemplo, como se describe en el documento WO 97/22596, ejemplo 1), en DMF (70 ml) y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se añadió pivalato de clorometilo (5,65 g, 37,5 mmol) en porciones y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml) y se vertió sobre hielo/agua (400 ml) y ácido clorhídrico 2 N (4 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo, los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se separó por evaporación. Se trituró el residuo con una mezcla de éter y éter de petróleo, se recogió el sólido por filtración y se secó a vacío para dar la 7-benciloxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (10 g, 84 %).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1,11 (s, 9H); 3,89 (s, 3H); 5,3 (s, 2H); 5,9 (s, 2H); 7,27 (s, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,47 (t, 2H); 7,49 (d, 2H); 7,51 (s, 1H); 8,34 (s, 1H)

Una mezcla de 7-benciloxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (7 g, 17,7 mmol) y catalizador de paladio al 10 % sobre carbón activado (700 mg) en acetato de etilo (250 ml), DMF (50 ml), metanol (50 ml) y ácido acético (0,7 ml) se agitó bajo nitrógeno a presión atmosférica durante 40 minutos. Se separó el catalizador por filtración y se eliminó el disolvente del filtrado por evaporación. Se trituró el residuo con éter, se recogió por filtración y se secó a vacío para dar la 7-hidroxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (4,36 g, 80 %).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1,1 (s, 9H); 3,89 (s, 3H); 5,89 (s, 2H); 7,0 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 8,5 (s, 1H)

Se añadió trifenilfosfina (1,7 g, 6,5 mmol) bajo nitrógeno a una suspensión de 7-hidroxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,53 g, 5 mmol) en cloruro de metileno (20 ml), seguido por la adición de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)piperidina (1,29 g, 6 mmol), (preparada como se describe para el material de partida en el procedimiento (a) anterior), y por una solución de azodicarboxilato de dietilo (1,13 g, 6,5 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción sobre una columna de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1 seguido por 6/5, 6/4 y 7/3). La evaporación de las fracciones que contienen el producto esperado llevó a un aceite que se cristalizó después de trituración con pentano. Se recogió el sólido por filtración y se secó a vacío para dar la 7-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (232 g, 92 %).

EM-ESI: 526 $[\text{MNa}]^+$

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1,20 (s, 9H), 1,2-1,35 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,87 (d, 2H), 2,05-2,2 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 3,96 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,1-4,25 (br s, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,17 (s, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 61,8	H 7,5	N 8,3
$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$	Teórico	C 62,0	H 7,4	N 8,3 %

Se agitó una solución de 7-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2,32 g, 4,6 mmol) en cloruro de metileno (23 ml) que contenía TFA (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron los componentes volátiles a vacío. Se sometió a reparto el residuo entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio. Se separó el disolvente orgánico a vacío y se filtró el residuo. Se lavó el precipitado con agua, y se secó a vacío. Se trató azeotrópicamente el sólido con tolueno y se secó a vacío para dar la 6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,7 g, 92 %).

EM-ESI: 404 $[\text{MH}]^+$.

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 1,15 (s, 9H), 1,45-1,6 (m, 2H), 1,95 (d, 2H), 2,1-2,25 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,1 (d, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H)

Una solución acuosa de formaldehído al 37 % (501 μl , 6 mmol) seguida por cianoborohidruro de sodio (228 mg, 3,6 mmol) se añadió en porciones a una solución de 6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,21 g, 3 mmol) en una mezcla de THF/metanol (10 ml/10 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se separaron los disolventes orgánicos a vacío y el residuo se sometió a reparto entre cloruro de metileno y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y los componentes volátiles se separaron por evaporación. Se trituró el residuo con éter y se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar la 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,02 g, 82 %).

EM-ESI: 418 $[\text{MH}]^+$.

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1,19 (s, 9H), 1,4-1,55 (m, 2H), 1,9 (d, 2H), 2,0 (t, 2H), 1,85-2,1 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,92 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,99 (d, 2H), 5,94 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,17 (s, 1H)

- 5 Se añadió una solución saturada de amoníaco en metanol (14 ml) a una solución de 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,38 g, 3,3 mmol) en metanol (5 ml). Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, se diluyó la suspensión con cloruro de metileno (10 ml). Se filtró la solución. Se evaporó el filtrado a vacío y se trituró el residuo con éter, se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío para dar la 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (910 mg, 83 %).

EM-ESI: 304 [MH]⁺.

- 10 Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1,3-1,45 (m, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,7-1,85 (m, 1H), 1,9 (t, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,8 (d, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)

Se utilizaron los siguientes ensayos para demostrar la actividad de ZD6474 en combinación con 5-FU y CPT-11.

Xenoinjertos de tumores de colon LS-174T de ser humano en ratones atímicos

- 15 Se inyectaron subcutáneamente (s.c.) 10^7 células tumorales LS-174T en 0,2 ml de medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI)-1640 libre de suero, en los flancos de 10 ratones atímicos (genotipo nu/nu). Cuando los tamaños del tumor alcanzaron 700-1000 mm³ (3-4 semanas), se extirparon los tumores quirúrgicamente y los fragmentos de tumor más pequeños de los mismos (20-30 mg) se implantaron s.c. en el flanco derecho de 120 ratones atímicos. Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100 a 200 mm³ (14 -16 días después del injerto), los ratones se dividieron en grupos al azar (13-15 por grupo) y se inició el tratamiento.

(a) 5-FU + ZD6474

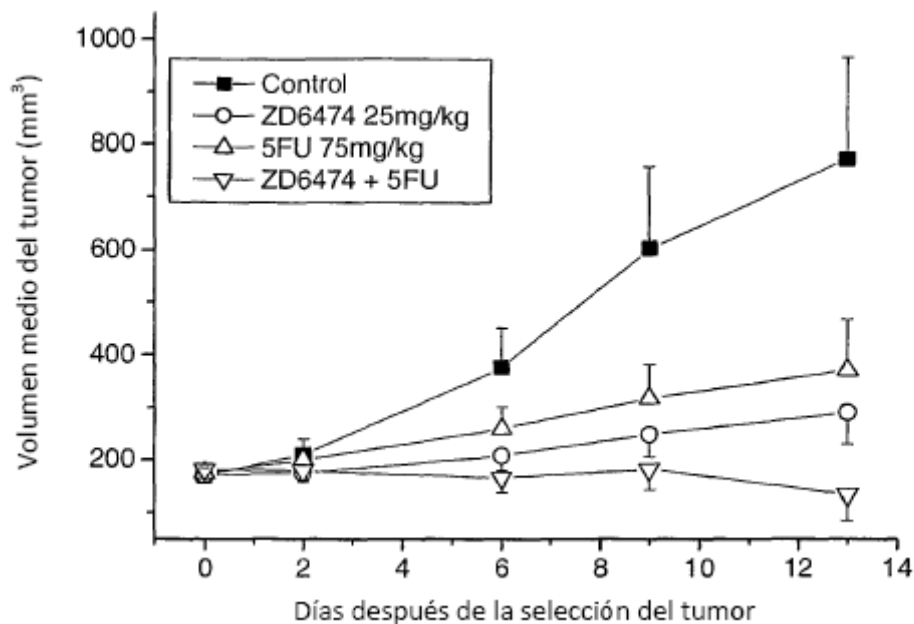
- 20 ☐ El grupo control (Grupo 1) recibió una administración diaria oral (p.o.) de vehículo de ZD6474 durante 14 días consecutivos (días 0 - 13) combinada con dos inyecciones intravenosas (i.v.) de solución salina (el vehículo para 5-FU) los días 0 y 7.
- 25 ☐ Para el Grupo 2, los tratamientos consistieron en una administración diaria p.o. de ZD6474 solo a 25 mg/kg/administración durante 14 días consecutivos (días 0 - 13) combinada con dos inyecciones i.v. de solución salina (el vehículo para 5-FU) los días 0 y 7. El ZD6474 se preparó como una suspensión en polisorbato 80 al 1 % (esto es, una solución al 1 % (v/v) de monooleato de polioxietileno (20) sorbitán en agua desionizada).
- ☐ El Grupo 3 recibió dos inyecciones i.v. de 5-FU a 75 mg/kg/inyección, los días 0 y 7, combinadas con una administración diaria p.o. de vehículo de ZD6474 durante 14 días consecutivos (días 0-13).
- 30 ☐ El Grupo 4 recibió la administración diaria p.o. de ZD6474 a 25 mg/kg/administración durante 14 días consecutivos (días 0 - 13) combinada con dos inyecciones i.v. de 5-FU a 75 mg/kg/inyección, los días 0 y 7.

El volumen de administración de ZD6474 fue de 10,0 ml/kg (200 µl para un ratón de 20 g). El volumen de inyección de 5-FU fue de 10,0 ml/kg (200 µl para un ratón de 20 g).

Grupo	Tratamientos	Dosis combinadas de fármacos (mg base/kg/iny.)	Vía de administración	Nº de tratamientos	Nº de tratamiento/día	Intervalo en días entre tratamiento (días)
1	Vehículos de ZD6474 y de 5-FU	0,0	p.o. para ZD6474	14 p.o.	1 p.o.	1 para p.o.
			vehículo i.v. para solución salina	2 i.v.	1 i.v.	7 para i.v.
2	ZD6474 + solución salina	25,0	p.o. para ZD6474	14 p.o.	1 p.o.	1 para p.o.
			i. v. para solución salina	2 i.v.	1 i.v.	7 para i.v.
3	5-FU + vehículo de ZD6474	75,0	i.v. para 5-FU	14 p.o.	1 p.o.	1 para p.o.
			p.o. para vehículo de ZD6474	2 i.v.	1 i.v.	7 para i.v.

Grupo	Tratamientos	Dosis combinadas de fármacos (mg base/kg/iny.)	Vía de administración	Nº de tratamientos	Nº de tratamiento/día	Intervalo en días entre tratamiento (días)
4	ZD6474 + 5-FU	25,0 para ZD6474 75,0 para 5-FU	p.o. para ZD6474	14 p.o.	1 p.o.	1 para p.o.
			i.v. para 5-FU	2 i.v.	1 i.v.	7 para i.v.

5 Los volúmenes de los tumores (mm^3) se evaluaron al menos dos veces a la semana mediante la medida bilateral por calibre Vernier y, considerando como longitud el diámetro más largo del tumor y como anchura la perpendicular correspondiente, se calcularon usando la fórmula $(\pi/6) \times (\text{longitud} \times \text{anchura}) \times \text{la raíz cuadrada de } (\text{longitud} \times \text{anchura})$. La inhibición del crecimiento desde el comienzo del tratamiento se evaluó por comparación de las diferencias de los volúmenes tumorales entre el grupo control y los grupos tratados. Para todos los ratones, se paró el estudio cuando los tumores alcanzaron 2.000 mm^3 . Para todos los ratones, se extirparon los tumores y se registraron los pesos después de la terminación del estudio.



10

Tratamiento	Inhibición de crecimiento del tumor control el día 13	valor P (prueba t para dos muestras de una cola)	Regresiones*
ZD6474 (25 mg/kg/día p.o., días 0 -13)	80 %	0,01	5/15
5-FU (75 mg/kg i.v., días 0 y 7)	68 %	0,03	6/15
ZD6474 + 5-FU	107 % (Regresión)	0,002	8/13

Tratamiento	Inhibición de crecimiento del tumor control el día 13	valor P (prueba t para dos muestras de una cola)	Regresiones*
* Número de tumores que habían sufrido una regresión ≥ 10 % en volumen el día 13, cuando se comparan con su volumen de pre-tratamiento el día 0.			

La combinación de 5-FU con ZD6474 produjo una inhibición de crecimiento del tumor significativamente mayor que el 5-FU solo ($P=0,018$ el día 13, por una prueba t de dos muestras de una cola).

5 La combinación de 5-FU con ZD6474 produjo una inhibición de crecimiento del tumor significativamente mayor que el ZD6474 solo, ($P=0,027$ el día 13, por una prueba t de dos muestras de una cola).

La combinación de 5-FU con ZD6474 produjo más regresiones tumorales (62 %) que el ZD6474 solo (33 %) o el 5-FU solo (40 %).

(b) CPT-11 + ZD6474

10 ☐ El grupo control (Grupo 1) recibió una administración diaria oral (p.o.) de vehículo de ZD6474 durante 14 días consecutivos (días 0 - 13) combinada con dos inyecciones intravenosas (i.v.) de solución salina (el vehículo para CPT-11) los días 0 y 7. El grupo control no continuó después de este período, ya que alguno de los volúmenes de los tumores se consideraron demasiado grandes ($\sim 2 \text{ cm}^3$).

15 ☐ Para el Grupo 2, los tratamientos consistieron en una administración diaria p.o. de ZD6474 solo a 25 mg/kg/administración durante 21 días consecutivos (días 0 - 20) combinada con tres inyecciones i.v. de solución salina (el vehículo para CPT-11) los días 0, 7 y 14. El ZD6474 se preparó como una suspensión en polisorbato 80 al 1 % (esto es, una solución al 1 % (v/v) de monooleato de polioxietileno (20) sorbitán en agua desionizada).

☐ El Grupo 3 recibió tres inyecciones i.v. de CPT-11 a 20 mg/kg/inyección, los días 0, 7 y 14, combinadas con una administración diaria p.o. de vehículo de ZD6474 durante 21 días consecutivos (días 0 - 20).

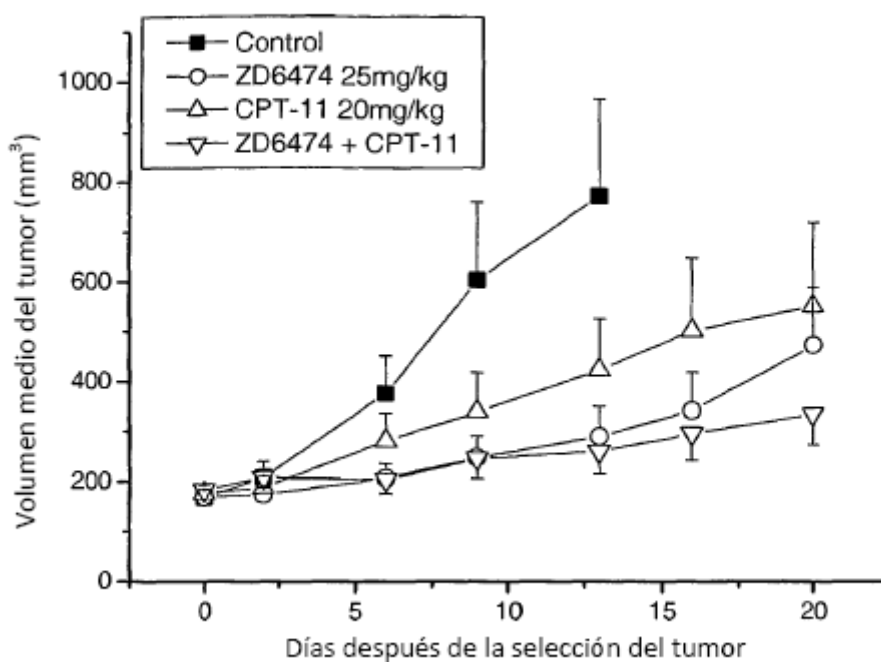
20 ☐ El Grupo 4 recibió la administración diaria p.o. de ZD6474 a 25 mg/kg/administración durante 21 días consecutivos (días 0 - 20) combinada con tres inyecciones i.v. de CPT-11 a 20 mg/kg/inyección, los días 0, 7 y 14.

El volumen de administración de ZD6474 fue de 10,0 ml/kg (200 μl para un ratón de 20 g). El volumen de inyección de CPT-11 fue de 10,0 ml/kg (200 μl para un ratón de 20 g).

Grupo	Tratamientos	Dosis combinadas de fármacos (mg base/kg/inj.)	Vía de administración	Nº de tratamientos	Nº de tratamiento/día	Intervalo en días entre tratamiento (días)
1	Vehículos de ZD6474 y de CPT-11	0,0	p.o. para vehículo de ZD6474	14 p.o.	1 p.o.	1 para p.o.
				2 i.v.	1 i.v.	7 para i.v.
			i. v. para solución salina			
2	ZD6474 + solución salina	25,0	p.o. para ZD6474	21 p.o.	1 p.o.	1 para p.o.
				3 i.v.	1 i.v.	7 para i.v.
			i. v. para solución salina			
3	CPT-11 +	20,0	i.v. para CPT-11	21 p.o.	1 p.o.	1 para p.o.

Grupo	Tratamientos	Dosis combinadas de fármacos (mg base/kg/inj.)	Vía de administración	Nº de tratamientos	Nº de tratamiento/día	Intervalo en días entre tratamiento (días)
	vehículo de ZD6474		p.o. para vehículo de ZD6474	3 i.v.	1 i.v.	7 para i.v.
4	ZD6474 + CPT-11	25,0 para ZD6474	p.o. para	21 p.o.	1 p.o.	1 para p.o.
		20,0 para CPT-11	ZD6474	3 i.v.	1 i.v.	7 para i.v.
			i.v. para CPT-11			

Los volúmenes de los tumores (mm^3) se evaluaron al menos dos veces a la semana mediante la medida bilateral por calibre Vernier y, considerando como longitud el diámetro más largo del tumor y como anchura la perpendicular correspondiente, se calcularon usando la fórmula $(\pi/6) \times (\text{longitud} \times \text{anchura}) \times \text{la raíz cuadrada de } (\text{longitud} \times \text{anchura})$. La inhibición del crecimiento desde el comienzo del tratamiento se evaluó por comparación de las diferencias de los volúmenes tumorales entre el grupo control y los grupos tratados. Para todos los ratones, se paró el estudio cuando los tumores alcanzaron 2.000 mm^3 . Para todos los ratones, se extirparon los tumores y se registraron los pesos después de la terminación del estudio.



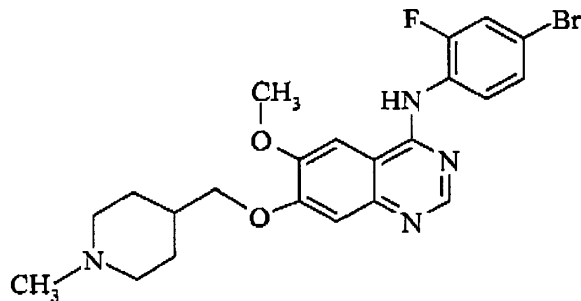
- 10 Los volúmenes medios de los tumores el día 20 para los ratones tratados con ZD6474 (25 mg/kg/día p.o., días 0 - 20), CPT-11 (20 mg/kg i.v., días 0, 7 y 14), o la combinación de los mismos, fueron 475 mm^3 , 552 mm^3 y 336 mm^3 respectivamente.

Se puede usar un experimento análogo para estudiar la combinación de ZD6474, 5-FU y CPT-11 en este modelo animal.

- 15 Se puede usar un experimento análogo para estudiar la combinación de ZD6474, 5-FU, CPT-11 y radiación ionizante en este modelo animal.

REIVINDICACIONES

1. El uso de la 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina, conocida también como ZD6474:



ZD6474

o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno de:

a) 5-FU;

b) CPT-11; y

c) 5-FU y CPT-11

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que el cáncer implica un tumor sólido.

3. El uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 5-FU en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

4. El uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y CPT-11 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

5. El uso de ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 5-FU y CPT-11 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano que está siendo tratado con radiación ionizante.

6. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el cáncer implica un tumor sólido.

7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cáncer es el cáncer colorrectal.

8. Una composición farmacéutica que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y 5-FU en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y CPT-11 en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

10. Una composición farmacéutica que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y 5-FU y CPT-11 en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un kit que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y 5-FU.

12. Un kit que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y CPT-11.

13. Un kit que comprende ZD6474 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y 5-FU y CPT-11.