



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 872**

51 Int. Cl.:
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06739398 .3**
96 Fecha de presentación : **22.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1915151**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.04.2008**

54 Título: **Combinaciones para el tratamiento de cáncer que comprenden un anticuerpo anti-EGFR e inhibidores de VEGFR.**

30 Prioridad: **22.03.2005 US 664381 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2011

73 Titular/es: **AMGEN, Inc.**
Patent Operations, M/S 28-2-C
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es: **Chang, David**

74 Agente: **Miltenyi Null, Peter**

ES 2 367 872 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

Combinaciones para el tratamiento de cáncer que comprenden un anticuerpo anti-EGFR e inhibidores de VEGFR.

5 **Campo de la invención**

Esta invención está en el campo de los agentes farmacéuticos y específicamente se refiere al uso del anticuerpo anti-EGFR panitumumab en combinación con el inhibidor de VEGFR AMG 706 para preparar un medicamento para el control o tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de colon o carcinoma epidermoide.

10 **Antecedentes**

Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, que mantienen el control sobre la función celular. Una lista parcial de tales quinasas incluye abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de tales quinasas se ha convertido en una importante diana terapéutica.

Se sabe que ciertas enfermedades están asociadas con angiogénesis desregulada, por ejemplo, neovascularización ocular, tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular asociada a la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arterioesclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide) u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónico, aterosclerosis arterial o postrasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias).

En el centro de la red que regula el crecimiento y diferenciación del sistema vascular y sus componentes, tanto durante el desarrollo embrionario como en el crecimiento normal, y en un amplio número de anomalías patológicas y enfermedades, está el factor angiogénico conocido como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, originalmente denominado “factor de permeabilidad vascular”, VPF), junto con sus receptores celulares (véase, G. Breier *et al.*, Trends in Cell Biology, 6:454-456 (1996)).

VEGF es una glicoproteína dimérica de 46 kDa unida por puentes disulfuro relacionada con el “factor de crecimiento derivado de plaquetas” (PDGF); está producida por líneas celulares normales y líneas celulares tumorales; es un mitógeno específico de células endoteliales; muestra actividad angiogénica en sistemas de prueba *in vitro* (por ejemplo, córnea de conejo); es quimiotáctico para células endoteliales y miocitos, e induce activadores de plasminógeno en células endoteliales, que están implicadas en la degradación proteolítica de la matriz extracelular durante la formación de capilares. Se conocen un número de isoformas de VEGF, que muestran actividad biológica comparable, pero se diferencian en el tipo de células que las secretan y en la capacidad de unión a heparina. Además, hay otros miembros de la familia VEGF, tales como el “factor de crecimiento de placenta” (PIGF) y VEGF-C.

Los receptores de VEGF (VEGFR) son receptores tirosina quinasas transmembrana. Se caracterizan por un dominio extracelular con siete dominios similares a inmunoglobulina y un dominio tirosina quinasa intracelular. Se conocen varios tipos de receptores, por ejemplo, VEGFR-1 (también conocido como flt-1), VEGFR-2 (también conocido como KDR) y VEGFR-3.

Un gran número de tumores humanos, en especial gliomas y carcinomas, expresan niveles altos de VEGF y sus receptores. Esto ha llevado a la hipótesis de que el VEGF liberado por las células tumorales estimula el crecimiento de capilares sanguíneos y la proliferación de endotelio tumoral de una manera paracrina y a través del suministro mejorado de sangre, acelera el crecimiento del tumor. La expresión aumentada de VEGF podría explicar la aparición de edema cerebral en pacientes con glioma. Se ha mostrado evidencia directa del papel de VEGF como factor de angiogénesis tumoral *in vivo* en estudios en los que se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF. Esto se logró con anticuerpos anti-VEGF, con mutantes dominantes negativos de VEGFR-2 que inhibían la transducción de señales y con técnicas de ARN antisentido de VEGF. Todos los planteamientos produjeron una reducción en el crecimiento de líneas celulares de glioma u otras líneas celulares tumorales *in vivo* como resultado de la angiogénesis tumoral inhibida.

La angiogénesis se considera como un prerrequisito absoluto para tumores que crecen más allá de un diámetro de alrededor de 1-2 mm; hasta este límite, el oxígeno y los nutrientes se pueden suministrar a las células tumorales por difusión. Cada tumor, independientemente de su origen y su causa, por tanto depende de la angiogénesis para su crecimiento después de haber alcanzado un cierto tamaño.

Tres mecanismos principales desempeñan una parte importante en la actividad de inhibidores de angiogénesis contra tumores: 1) Inhibición del crecimiento de vasos, especialmente capilares, en tumores avasculares en reposo, con el resultado de que no hay crecimiento tumoral neto debido al equilibrio que se alcanza entre muerte celular y proliferación; 2) Prevención de la migración de células tumorales debido a la ausencia de flujo sanguíneo hacia y desde el tumor; y 3) Inhibición de la proliferación de células endoteliales, lo que evita así el efecto estimulador

de crecimiento paracrina ejercido en el tejido circundante por las células endoteliales que normalmente recubren los vasos. Véase R. Connell y J. Beebe, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11:77-114 (2001).

5 Los VEGF son únicos en que son los únicos factores de crecimiento angiogénico que se sabe que contribuyen a la hiperpermeabilidad vascular y la formación de edema. En efecto, la hiperpermeabilidad vascular y edema que se asocian con la expresión o administración de muchos otros factores de crecimiento parece estar mediada a través de la producción de VEGF.

10 Las citoquinas inflamatorias estimulan la producción de VEGF. La hipoxia produce un aumento marcado de VEGF en numerosos tejidos, por tanto las situaciones que implican infarto, oclusión, isquemia, anemia o deficiencia circulatoria típicamente invocan respuestas mediadas por VEGF/VPF. La hiperpermeabilidad vascular, edema asociado, intercambio transendotelial alterado y extravasación macromolecular, que con frecuencia está acompañada de diapedesis, puede producir una excesiva deposición de matriz, proliferación estromal anormal, fibrosis, etc. Por tanto, la hiperpermeabilidad mediada por VEGF puede contribuir de forma significativa a trastornos con estas características etiológicas. Como tal, los reguladores de angiogénesis se han convertido en una diana terapéutica importante. Véase Hicklin y Ellis, *J. Clin. Oncology*, 23:1011-1027 (2005).

20 Varias observaciones implican al EGFr en apoyar el desarrollo y progresión de tumores sólidos humanos. Signal, 2:2-35 (2001). Se ha mostrado que la expresión de EGFr induce propiedades transformadas en células receptoras. Se ha encontrado que la expresión de EGFr está aumentada en muchos tumores humanos, incluyendo carcinoma de pulmón, colon, mama, próstata, gástrico, cerebro, cabeza y cuello, ovario y riñón, y se ha descrito que el aumento en los niveles del receptor está asociado con un mal pronóstico clínico. Mendelsohn, *Cancer Cells*, 7:359 (1989); Mendelsohn, *Cancer Biology*, 1:339-344 (1990); Modjtahedi y Dean, *Int'l J. Oncology*, 4:277-296 (1994). Modjtahedi y Dean, *Int'l J. Oncology*, 4:277-296 (1994). En muchos casos la expresión aumentada de EGFr en la superficie estaba acompañada por la producción de TGF o EGF por las células tumorales, lo que sugiere la implicación de un control de crecimiento autocrino en la progresión de estos tumores. Se ha demostrado que tanto el factor de crecimiento epidérmico (EGF) como el factor de crecimiento transformante-alfa (TGF- α) se unen a EGFr y producen proliferación celular y crecimiento tumoral. Estas observaciones sugieren que bloquear la interacción entre factores de crecimiento y EGFr podría producir una parada del crecimiento tumoral y posiblemente afectar la supervivencia del tumor.

30 Por tanto, ciertos grupos han propuesto que anticuerpos contra EGF, TGF- α y EGFr pueden ser útiles en la terapia de tumores que expresan EGFr. Mendelsohn, *Cancer Cells*, 7:359 (1989); Mendelsohn, *Cancer Biology*, 1:339-344 (1990); Modjtahedi y Dean, *Int'l J. Oncology*, 4:277-296 (1994); Tosi *et al.*, *Infl J. Cancer*, 62:643-650 (1995). En efecto, se ha demostrado que anticuerpos anti-EGFr mientras que bloquean la unión de EGF y TGF- α al receptor parecen inhibir la proliferación de células tumorales. Al mismo tiempo, sin embargo, no parece que los anticuerpos anti-EGFr inhiban el crecimiento celular independiente de EGF y TGF- α . Modjtahedi y Dean, *Int'l J. Oncology*, 4:277-296 (1994). Véase también Cirdiello *et al.*, *Eur. J Cancer*, 39:1348-1354 (2003).

40 Se han generado Acm específicos a partir de ratones y ratas hacia el EGFr humano, capaces de neutralizar la unión de EGF y TGF- α a células tumorales y de inhibir proliferación celular mediada por ligando *in vitro*. En algunos de estos anticuerpos, tales como los Acm de ratón 108, 225 y 528 o de rata ICR16, ICR62 e ICR64, se evaluó extensamente su capacidad de afectar el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjertos en ratón. La mayoría de los Acm anti-EGFr eran eficaces en prevenir la formación de tumores en ratones atímicos cuando se administraban junto con células tumorales humanas. Cuando se inyectaron en ratones que tenían xenoinjertos de tumores humanos establecidos, los Acm de ratón 225 y 528 produjeron regresión tumoral parcial y requirieron la coadministración de agentes quimioterapéuticos, tales como doxorubicina o cisplatino, para la erradicación de los tumores. Una versión quimérica del Acm 225 (C225), en la que las regiones variables del anticuerpo de ratón se unen a regiones constantes humanas, mostró una actividad anti-tumoral mejorada *in vivo* pero solo a dosis altas. Los anticuerpos de rata ICR16, ICR62 e ICR64 produjeron regresión de tumores establecidos pero no su erradicación completa. Estos resultados establecieron EGFr como una diana prometedoras para terapia de anticuerpos contra tumores sólidos que expresan EGFr y llevó a ensayos clínicos humanos con el Acm C225 en múltiples cánceres sólidos humanos. Por tanto, la terapia con anticuerpos anti-EGFr se puede evaluar totalmente con la disponibilidad de un anticuerpo anti-EGFr completamente humano que muestra eficacia terapéutica en tumores que expresan EGFr y que se puede administrar repetidamente a todas las poblaciones de pacientes apropiadas.

55 Se han desarrollado un número de anticuerpos monoclonales murinos y de rata contra EGF-r y se ha probado su capacidad de inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro* e *in vivo*. Modjtahedi y Dean, *Int'l J. Oncology*, 4:277-296 (1994). El anticuerpo murino, designado 225, en el que se basa el anticuerpo C225, fue desarrollado por la Universidad de California y Rorer. Véase la patente de EE UU No. 4.943.533 y la patente europea No. 359.282. Se demostró que C225 inhibía el crecimiento de células tumorales mediado por EGF *in vitro* e inhibía la formación de tumores humanos *in vivo* en ratones desnudos. Además, el anticuerpo parece actuar en sinergia con ciertos agentes quimioterapéuticos para erradicar tumores *in vivo* en modelos de xenoinjertos en ratón. Modjtahedi y Dean, *Int'l J. Oncology*, 4:277-296 (1994). ImClone comercializa el anticuerpo anti-EGFr C225 ahora designado Erbitux (cetuximab).

65 Yang y col. describen el efecto de un anticuerpo monoclonal completamente humano hacia EGFr en tumores. *Cancer Res.*, 59:1236-1243 (1999).

Se describieron combinaciones de anticuerpos dirigidos a VEGFR y EGFR para el tratamiento de cáncer de colon en Shaheen *et al.*, Brit. J. of Cancer, 85:584-589 (2001). Se describió una combinación de un inhibidor de EGFR y gemcitabina para el tratamiento de carcinomas pancreáticos en Bruns *et al.*, Cancer Res., 60:2926-2935 (2000) y Clin. Cancer Res., 6:1936-1948 (2000). Se describió una combinación de Iressa e inhibidores de PKAI para el tratamiento de cáncer de colon y mama en Tortora *et al.*, Clin. Cancer Res., 9:866-871 (2003). Se describió una combinación de paclitaxel e Iressa para el tratamiento de una variedad de cánceres en Ciardiello *et al.*, Clin. Cancer Res., 7:1459-1465 (2001). Se describió una combinación de paclitaxel y el anticuerpo contra EGFR C225 para el tratamiento de carcinoma de células de transición de vejiga en Inoue *et al.*, Clin. Cancer Res., 6:4874-4884 (2000) y Clin. Cancer Res., 6:2635-2643 (2000). Herbst *et al.* (J. Clin. Oncol., 23(11):2544-2555 (2005)) describen datos sobre un anticuerpo contra VEGF y el inhibidor de EGFR erlotinib en cáncer de pulmón. Se describieron una combinación de anticuerpos dirigidos contra VEGFR y EGFR para el tratamiento de cáncer gástrico en Jung *et al.*, Eur. J Cancer, 38:1133-1140 (2002).

Se ha encontrado ahora que algunas combinaciones de un inhibidor de la ruta de VEGF y un anticuerpo que inhibe la ruta de EGFR proporcionan mejores resultados que uno o el otro inhibidor usado solo.

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra que la combinación del inhibidor de VEGFR AMG 706 y el anticuerpo anti-EGFR panitumumab son los más eficaces en el tratamiento de células de carcinoma epidermoide humano A431.

La figura 2 muestra que la combinación del inhibidor de VEGFR AMG 706 y el anticuerpo anti-EGFR panitumumab son los más eficaces en el tratamiento de células de carcinoma de colon humano HT29.

La figura 3 muestra que la combinación del inhibidor de VEGFR AMG 706 y el anticuerpo anti-EGFR panitumumab son los más eficaces en el tratamiento de células de carcinoma de colon humano HT29.

La figura 4 muestra que la combinación del inhibidor de VEGFR AMG 706 y el anticuerpo anti-EGFR panitumumab son los más eficaces en el tratamiento de células de cáncer de pulmón no microcítico humano CALU6.

La figura 5 muestra que la combinación del inhibidor A de VEGFR y Erbitux son eficaces en el tratamiento de células de cáncer de pulmón no microcítico humano CALU6.

Descripción detallada de la invención

1. Uso de un anticuerpo anti-EGFR completamente humano en combinación con un inhibidor de VEGFR, en donde el anticuerpo anti-EGFR completamente humano es panitumumab y el inhibidor de VEGFR es N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida, para la fabricación de un medicamento para el control o tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de colon y carcinoma epidermoide en un sujeto.
2. El uso del punto 1, en donde el medicamento es para el control o tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico.
3. El uso del punto 1, en donde el medicamento es para el control o tratamiento de carcinoma de colon.
4. El uso del punto 1, en donde el medicamento es para el control o tratamiento de carcinoma epidermoide.
5. El uso de cualquiera de los puntos 1-4, en donde el anticuerpo anti-EGFR completamente humano se administra en una dosis desde alrededor de 2 mg/kg hasta alrededor de 3 mg/kg por semana, desde alrededor de 5 mg/kg hasta alrededor de 7 mg/kg cada dos semanas o desde alrededor de 8 mg/kg hasta alrededor de 10 mg/kg cada tres semanas.
6. El uso de cualquiera de los puntos 1-4, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis desde alrededor de 25 mg hasta alrededor de 125 mg.
7. El uso de cualquiera de los puntos 1-4, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 75 mg dos veces al día.
8. El uso de cualquiera de los puntos 1-4, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 100 mg dos veces al día.
9. El uso de cualquiera de los puntos 1-4, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 125 mg una vez al día.
10. Una combinación de un anticuerpo anti-EGFR completamente humano y un inhibidor de VEGFR, en donde el anticuerpo anti-EGFR completamente humano es panitumumab y el inhibidor de VEGFR es N-(2,3-dihidro-

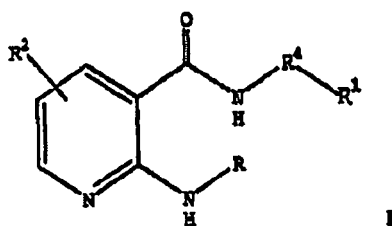
ES 2 367 872 T3

dro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida, para su uso en el control o tratamiento de cáncer en un sujeto, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de colon y carcinoma epidermoide.

- 5 11. La combinación del punto 10, en donde el anticuerpo anti-EGFR completamente humano se administra en una dosis desde alrededor de 2 mg/kg hasta alrededor de 3 mg/kg por semana, desde alrededor de 5 mg/kg hasta alrededor de 7 mg/kg cada dos semanas o desde alrededor de 8 mg/kg hasta alrededor de 10 mg/kg cada tres semanas.
- 10 12. La combinación del punto 10, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis desde alrededor de 25 mg hasta alrededor de 125 mg.
13. La combinación del punto 10, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 75 mg dos veces al día.
- 15 14. La combinación del punto 10, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 100 mg dos veces al día.
- 20 15. La combinación del punto 10, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 125 mg una vez al día.

“Quimioterapia adyuvante” se define como el tratamiento continuado después de ciclos intensivos de quimioterapia y/o radiación, o de forma alternativa después de cirugía para eliminar los tumores. De forma alternativa, el término describe el uso de fármacos como tratamiento adicional para pacientes con cánceres que se piensa se han extendido fuera de sus sitios originales. La terapia neoadyuvante se define como ciclos intensivos de quimioterapia y/o radiación que se da para reducir el tamaño del tumor antes de una cirugía definitiva. Tal quimioterapia adyuvante o neoadyuvante +/- radiación se refiere al tratamiento de neoplasia incluyendo, pero no limitado a: carcinoma de mama, colon, pulmón y cabeza y cuello.

30 La invención describe combinaciones con un inhibidor de fórmula



en donde R se selecciona de heteroarilo que contiene nitrógeno fusionado de 9 o 10 miembros sustituido o sin sustituir,

45 en donde R se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, heterociclilalcoxi opcionalmente sustituido, alquilamino de C₁₋₆-alquinilo de C₂₋₄, alquilamino de C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆ y heterociclil-alquinilo de C₂₋₄ opcionalmente sustituido;

50 en donde R¹ se selecciona de

arilo,

55 cicloalquilo,

heteroarilo de 5-6 miembros y

heterociclilo bicíclico de 9-10 miembros y tricíclico de 13-14 miembros,

60 sustituido o sin sustituir

en donde R¹ sustituido se sustituye con uno más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilenilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, haloalcoxi de C₁₋₂, feniloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliloxi de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros-alquiloxi de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilsulfonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heteroci-

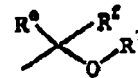
65

ES 2 367 872 T3

clilamino de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilcarbonilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, haloalquilo de C₁₋₂, aminoalquilo de C₁₋₄, nitro, amino, hidroxilo, ciano, amionosulfonilo, alquilsulfonilo de C₁₋₂, halosulfonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃-alcoxi

5

de C₁₋₃, alcocarbonilo de C₁₋₄, alcocarbonilamino de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄;

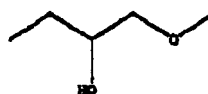


y

10 en donde R² es uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de

H, halo, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₂, aminosulfonilo, cicloalquilo de C₃₋₆, ciano, hidroxialquilo de C₁₋₂, nitro, alqueno de C₂₋₃, alquino de C₂₋₃, haloalcoxi de C₁₋₆, carboxialquilo de C₁₋₆, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilamino C₁₋₆, fenilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo de 4-6 miembros sustituido o sin sustituir,

15



20 en donde R⁴ se selecciona de un enlace directo, alquilo de C₁₋₄ y ; y

en donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de H y haloalquilo de C₁₋₂; y

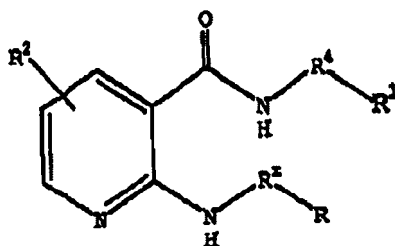
25 en donde R⁷ se selecciona de H, alquilo de C₁₋₃, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, alcoxi de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₃;

25

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

La invención describe combinaciones con un inhibidor de VEGFR de fórmula



35

40

II

en donde R se selecciona de

45

- a) heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros sustituido o sin sustituir, y
- b) heteroarilo fusionado de 9 o 10 miembros sustituido o sin sustituir,

50

en donde R sustituido se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de

halo, amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, heterociclic-alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclic-alquilamino de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclic-alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilamino de C₁₋₆-alquino de C₂₋₄, alquilamino de C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆ y heterociclic-alquino de C₂₋₄ opcionalmente sustituido;

55

en donde R¹ es un anillo seleccionado de

heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros,

60

heterociclilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9-10 miembros, y

heterociclilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13-14 miembros,

65

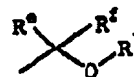
sustituido o sin sustituir

en donde R¹ sustituido se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alqueno de C₁₋₄ opcionalmente sustitui-

ES 2 367 872 T3

do, haloalcoxi de C₁₋₂, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros-alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, heterociclioxi de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclisulfonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclamino de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilcarbonilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, haloalquilo de C₁₋₂, aminoalquilo de C₁₋₄, nitro, amino, hidroxilo, oxo, ciano, amionosulfonilo, alquilsulfonilo de C₁₋₂, halosulfonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de

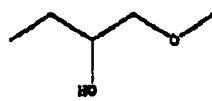
C₁₋₃, alcoxycarbonilo de C₁₋₄, alcoxycarbonilamino de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄,



y alcoxi de C₁₋₄;

en donde R² es uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de H, halo, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₂, aminosulfonilo, cicloalquilo de C₃₋₆, ciano, hidroxialquilo de C₁₋₂, nitro, alqueno de C₂₋₃, alquino de C₂₋₃, haloalcoxi de C₁₋₆, carboxialquilo de C₁₋₆, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilamino C₁₋₆, fenilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo de 5-6 miembros sustituido o sin sustituir;

en donde R⁴ se selecciona de un enlace directo, alquilo de C₁₋₄ y



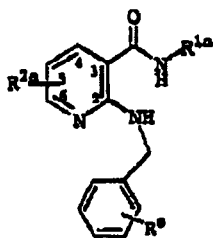
en donde R^z se selecciona de alquilo de C₁₋₂, alquilo ramificado de C₂₋₆, haloalquilo ramificado de C₂₋₄, aminoalquilo de C₁₋₄, y alquilamino de C₁₋₂-alquilo de C₁₋₂;

en donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de H y haloalquilo de C₁₋₂; y

en donde R⁷ se selecciona de H, alquilo de C₁₋₃, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, alcoxi de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₃;

e isómeros y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención describe combinaciones con un inhibidor de VEGFR de la fórmula



III

en donde R^{2a} es uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de H, halo, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₂, aminosulfonilo, cicloalquilo de C₃₋₆, ciano, oxo, hidroxialquilo C₁₋₂, nitro, alqueno de C₂₋₃, alquino de C₂₋₃, haloalcoxi de C₁₋₆, carboxialquilo de C₁₋₆, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilamino C₁₋₆, fenilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo de 5-6 miembros sustituido o sin sustituir;

en donde R^{1a} se selecciona de

fenilo y

heterociclilo insaturado o parcialmente insaturado bicíclico de 9-10 miembros y tricíclico de 13-14 miembros,

sustituido o sin sustituir

en donde R^{1a} sustituido se sustituye opcionalmente con uno más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, haloalcoxi de C₁₋₂, feniloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros-alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclioxi de 4-6 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclisulfonilo de 5-6 miembros opcionalmente

ES 2 367 872 T3

5 sustituido, heterocicilamino de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilcarbonilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilcarbonilo de 5-6 miembros-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 5-6 miembros-alquilcarbonilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, haloalquilo de C₁₋₄, aminoalquilo de C₁₋₄, nitro, amino, hidroxilo, oxo, ciano, aminosulfonilo, alquilsulfonilo de C₁₋₂, halosulfonilo, alquilcarbonilo de C₁₋₄, amino-alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄-alquilcarbonilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃, alcoxycarbonilo de C₁₋₄, alcoxycarbonilamino

10 de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄,  y alcoxi de C₁₋₄;

en donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de H y haloalquilo de C₁₋₂;

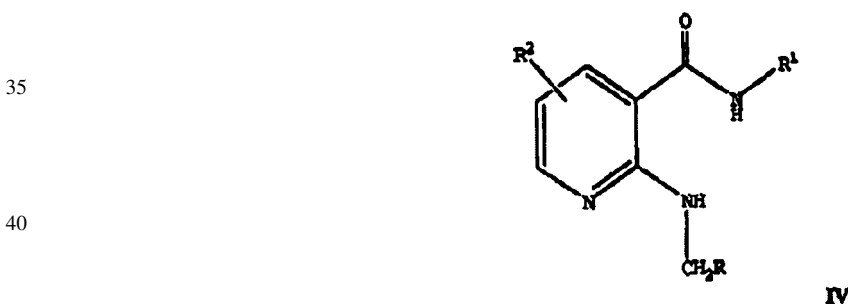
15 en donde R⁷ se selecciona de H, alquilo de C₁₋₃, fenil-alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros y heterociclilo de 4-6 miembros-alquilo C_{1-C3} opcionalmente sustituido;

en donde R⁹ se selecciona de H, alquilo de C₁₋₃, fenil-alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-6 miembros, heterociclilo de 4-6 miembros-alquilo C_{1-C3} opcionalmente sustituido, alcoxi de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₂ y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃-alquilo de C₁₋₃; y

20 en donde R⁸ es uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de H, halo, amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, aminoalquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicil-alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, aminosulfonilo, cicloalquilo de C₃₋₆, alquilamino de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, heterocicil-alquilamino de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicil-alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilamino de C₁₋₆-alquilamino de C₂₋₄, alquilamino de C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, alquilamino de C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, y heterocicil-alquilamino de C₂₋₄ opcionalmente sustituido;

e isómeros y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 La invención describe combinaciones con un inhibidor de VEGFR de la fórmula



45 en donde R se selecciona de

- a) anillos de 5 o 6 miembros sustituidos o sin sustituir seleccionados de 4-piridilo, 2-piridilo, 4-pirimidinilo y tetrahydro-2H-piran-4-ilo, y
- 50 b) anillos fusionados de 9 o 10 miembros sustituidos o sin sustituir seleccionados de 4-quinolilo, 6-quinolilo, 2,3-dihidro-5-benzofurilo, 5-benzoxazolilo, 1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilo y 2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-ilo,

55 donde R sustituido se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de metilamino, amino, metoxi, metilaminocarbonilo, morfolino y trifluorometoxi;

en donde R¹ es 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinolinilo;

o en donde R¹ es 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-1H-quinolinilo;

60 o en donde R¹ es 4,4-dimetil-3,4-dihidro-2-oxo-1H-[1,8]naftiridinilo;

en donde R¹ es 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de pirrolidin-1-il-carbonilo, metilcarbonilo y metilsulfonilo;

65 o en donde R¹ es 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-1H-isoquinolinilo;

o en donde R¹ es 2-oxo-3,3-bis(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo;

ES 2 367 872 T3

o en donde R¹ es 1',2'-dihidro-espiro[ciclopropano-1,3'-[3H]indol]-6'-ilo; y

en donde R² es H

5 e isómeros y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también se refiere a coterapias con inhibidores de VEGFR que incluyen

N-(4-clorofenil)-4-(4-piridinilmetil)-1-ftalazinamina;

10

N-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinacarboxamida (Inhibidor A de VEGF);

4-[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2-piridincarboxamida;

15

N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;

3-[4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida;

20

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-4-quinazolinamina;

éster 3-[5,6,7,13-tetrahidro-9-[(1-metiletoxi)metil]-5-oxo-12H-indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-il]propílico de N,N-dimetil-glicina;

25

N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidinacafboxamida;

N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-t5-[[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina;

30

4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinamina

35

N-(3-etnilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-3-piridinacarboxamida;

40

2-(((4-fluorofenil)metil)amino)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridinacarboxamida;

N-[3-(azetidín-3-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-2-(4-fluoro-bencilamino)-nicotinamida;

45

6-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinacarboxamida;

2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridinacarboxamida;

N-(3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinacarboxamida;

50

N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinacarboxamida;

N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinacarboxamida;

55

2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridinacarboxamida;

N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinacarboxamida;

60

N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinacarboxamida;

N-(3-((3-azetidínilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinacarboxamida;

65

N-(3-(4-piperidiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((2-(3-piridinil)etil)amino)-3-piridinacarboxamida;

N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

ES 2 367 872 T3

2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

N-(1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

5 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-tifluorometil-fenil]-nicotinamida;

N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

10 N-[4-(tert-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida;

N-[5-(tert-butil)isoxazol-3-il][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida; y

15 N-[4-(tert-butil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida.

La invención también describe coterapia con el inhibidor de VEGFR AMG706.

20 La invención describe coterapia con inhibidores de VEGFR incluyendo Nexavar (Bayer BAY 43-9006) AZ 2171 de Astra Zeneca, PTK/ZK, PTK787/ZK 222584 de Novartis/Schering, AG-13736 y Sutent (Pfizer SU 11248).

25 Se pueden usar en terapia de combinación otros inhibidores de VEGFR descritos en las siguientes patentes y solitudes de patente: US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

La invención describe coterapia con inhibidores de VRGFR descritos en US 2003/0125339.

30 La invención también describe coterapia con inhibidores de VEGFR descritos en US 2003/0125339 o US 2003/0225106.

35 La invención también describe coterapia con inhibidores de VEGFR descritos en WO 00/42012, WO 00/41698, US 2005/0038080A1, US 2003/0125359A1, US 2002/0165394A1, US 2001/003447A1, US 2001/0016659A1 y US 2002/013774A1, particularmente en las partes que divulgan los inhibidores de VEGFR anteriores.

La invención también describe anticuerpos de EGFR humanizados o completamente humanos.

40 La invención también describe agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo) tales como panitumumab, ERTIBUX™ (Cetuximab), EMD72000, TheraCIM hR3 o LICR 806.

Se pueden usar en terapia de combinación otros anticuerpos de EGFR descritos en 6.235.883.

45 La invención también describe coterapia con panitumumab.

La invención también describe un kit que comprende, en uno o más envases, por separado o en mezcla uno o más inhibidores anticuerpos de EGFR y uno o más inhibidores de VEGF según cualquiera de lo anterior.

50 La invención también describe un kit, en donde los inhibidores están comprendidos en formulaciones farmacéuticamente aceptables.

La invención también describe un kit que comprende panitumumab y AMG 706.

55 La invención también describe un kit, en donde los inhibidores se disponen en envases separados.

La invención también describe un kit según cualquiera de lo anterior, que comprende además integralmente en el mismo o como uno o más documentos separados, información respecto al contenido del kit y el uso de los inhibidores.

60 La invención también describe un kit según cualquiera de lo anterior, en donde las composiciones se formulan para reconstitución en un diluyente.

La invención también describe un kit según cualquiera de lo anterior, que comprende además un envase de diluyente estéril.

65 La invención también describe un kit según cualquiera de lo anterior, en donde dichas composiciones se disponen en viales con vacío parcial sellados por un tabique y adecuados para reconstitución para formar una formulación efectiva para administración parenteral.

ES 2 367 872 T3

Como se usa en relación con la invención, el término “tratar” o “tratamiento” y similares se debe considerar en sentido amplio. No se deben considerar que implique que se trata un animal para una recuperación total. Según esto, estos términos incluyen mejora de los síntomas o gravedad de una afección particular o prevenir o reducir de otra manera el riesgo de desarrollo adicional de una afección particular.

5

El término “comprender” se propone que esté abierto, que incluya los componentes indicados pero que no excluya otros elementos.

La frase “terapéuticamente eficaz” se pretende para calificar la cantidad de cada agente, que alcanzará el fin de mejora en la gravedad de trastorno y la frecuencia de incidencia durante el tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos típicamente asociados con terapias alternativas. Por ejemplo, los agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento de células que proliferan rápidamente asociadas con la neoplasia o efectúan una regresión de la neoplasia.

Se debe apreciar que los usos de la invención pueden ser aplicables a varias especies de sujetos, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente seres humanos.

Como se usa aquí, los compuestos de la presente invención incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto se considera que quiere decir también un compuesto individual, sal y similar.

Un “derivado farmacéuticamente aceptable” indica cualquier sal, éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras administración a un paciente es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito o un residuo del mismo.

25

Los términos “cáncer” y “canceroso” cuando se usan aquí se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por crecimiento celular desregulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no están limitados a, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer cervical, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello.

30

Un inhibidor de VEGFR se define como un compuesto con un peso molecular menor de alrededor de 1000 que inhibe el receptor como se muestra en pruebas *in vitro* o por otros medios.

35

Los siguientes están entre los inhibidores específicos de VEGF que se describen a este respecto:

AEE-788 (Novartis) (también denominado AE-788 y NVP-AEE-788, entre otros) incluyendo formulaciones para la administración oral e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

40

AG-13736 (Pfizer) (también denominado AG-013736) incluyendo formulaciones para la administración oral e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

45

AG-028262 (Pfizer) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

AVE-8062 (Ajinomoto Co. y Sanofi-Aventis) (también denominado AC-7700 y análogo A4 de combretastatina, entre otros), e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

50

AZD-2171 (AstraZeneca) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

Nexavarts® (Bayer AG y Onyx) (también denominado Número de registro CAS 284461-73-0, BAY-43-9006, inhibidor de la quinasa raf, sorafenib, análogos de sorafenib, e IDDBCP150446, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

55

BMS-387032 (Sunesis y Bristol-Myers Squibb) (también denominado SNS-032 y número de registro CAS 345627-80-7, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

60

CEP-7055 (Cephalon y Sanofi-Aventis) (también denominado CEP-11981 y SSR106462, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

CHIR-258 (Chiron) (también denominado número de registro CAS 405169-16-6, GFKI, y GFKI-258, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

65

CP-547632 (OSI Pharmaceuticals y Pfizer) (también denominado número de registro CAS 252003-65-9, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados tal como, por ejemplo, CP-564959;

ES 2 367 872 T3

E-7080 (Eisai Co.) (también denominado número de registro CAS 417716-92-8 y ER-203492-00, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

786034 (GlaxoSmithKline) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

GW-654652 (GlaxoSmithKline) e inhibidores indazolilpirimidina de Kdr estrechamente relacionados;

KRN-951 (Kirin Brewery Co.) y otros inhibidores quinolina-urea de VEGF estrechamente relacionados;

PKC-412 (Novartis) (también denominado número de registro CAS 120685-11-2, benzoilestaurosorina, CGP-41251, midostaurina, y STI-412, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

PTK-787 (Novartis y Schering) (también denominado números de registro CAS 212141-54-3 y 212142-18-2, PTK/ZK, PTK-787/ZK-222584, ZK-22584, VEGF-TKI, VEGF-RKI, PTK-787A, DE-00268, CGP-79787, CGP-79787D, vatalanib, ZK-222584, entre otros) e inhibidores derivados de anilinoftalazina de VEGF estrechamente relacionados;

SU11248 (Sugen y Pfizer) (también denominado SU-11248, SU-011248, SU-11248J, Sutent®, y malato de sunitinib, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

SU-5416 (Sugen y Pfizer/Pharmacia) (también denominado número de registro CAS 194413-58-6, semaxanib, 204005-46-9, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

SU-6668 (Sugen y Taiho) (también denominado número de registro CAS 252916-29-3, SU-006668, y TSU-68, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados como se describe en, entre otros, WO 99/48868, WO 99/61422 y WO 00/38519, particularmente en partes que se refieren a SU-6668 e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados, sus estructuras y propiedades, y métodos para hacerlos y usarlos;

Talidomida (Celgene) (también denominada número de registro CAS 50-35-1, Synovir, Thalidomide Pharmion, y Thalomid, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

XL-647 (Exelixis) (también denominado EXEL-7647, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

XL-999 (Exelixis) (también denominado EXEL-0999, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

XL-880 (Exelixis) (también denominado EXEL-2880, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

ZD-6474 (AstraZeneca) (también denominado número de registro CAS 443913-73-3, Zactima, y AZD-6474, entre otros) e inhibidores anilinoquinazolina de VEGF estrechamente relacionados; y

ZK-304709 (Schering) (también denominados inhibidores de CDK (derivados de indirubina), ZK CDK, MTGI, e inhibidores de crecimiento tumoral multidiana, entre otros) y otros compuestos estrechamente relacionados incluyendo los inhibidores de VEGF derivados de indirubina descritos en WO 00/234717, WO 02/074742, WO 02/100401, WO 00/244148, WO 02/096888, WO 03/029223, WO 02/092079, y WO 02/094814 particularmente en partes relacionadas con estos e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados, sus estructuras y propiedades, y métodos para hacerlos y usarlos.

También entre los inhibidores de VEGF a esta respecto están: Pazopanib, CDP791, Enzastaurina, BIBF 1120, BAY 573952, BAY 734506, XL 184, JMC-1121B, CEP 701, SU 014813, SU 10944, SU 12662, OSI-930 y BMS 582664, e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados.

Además de los inhibidores anteriores que actúan directamente sobre VEGF o VEGFR, los siguientes inhibidores tienen propiedades antiangiogénicas y se pueden usar de la misma manera que los inhibidores que actúan directamente:

ZD-6126 (AstraZeneca y Angiogene) (también denominado número de registro CAS 219923-05-4, fosfato de N-acetilcolchinol, ANG-453, AZD-6126, derivados de ZD-6126 y ZM-445526, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados tal como otros inhibidores en la serie ANG-400;

Imatinib (Novartis) (también denominado números de registro CAS 152459-95-5 y 220127-57-1, Glivec, Gleevec, STI-571, y CGP-57148, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados;

RAD-001 (Novartis) (también denominado número de registro CAS 159351-69-6, RAD-001, SDZ-RAD, Certican, y everolimus, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados; y

ES 2 367 872 T3

BMS-354825 (Bristol-Myers Squibb) (también denominado número de registro CAS 302962-49-8, inhibidor de las quinasas Src/Abl y, dasatinib, entre otros) e inhibidores de VEGF estrechamente relacionados.

También útiles a este respecto son CCI-779,17-AAG, DMXAA, CI-1040, y CI-1033.

5

Entre los inhibidores de VEGF descritos se prefieren los siguientes: (a) un compuesto descrito en US 2003/0125339, particularmente en partes que divulgan inhibidores de VEGF; (b) un derivado alquilamina sustituido descrito en US 2003/0125339 o US 2003/0225106, particularmente en partes que divulgan inhibidores de VEGF; (c) una omega-carboxiaril difenil urea o derivado de la misma como se describe en WO 00/42012, WO 00/41698, US 2005/0038080A1, US 2003/0125359A1, US 2002/0165394A1, US 2001/003447A1, US 2001/0016659A1 y US 2002/013774A1, particularmente en partes que divulgan los inhibidores de VEGF anteriores; (d) una anilinoftalazina o derivado de la misma que se une a e inhibe la actividad de múltiples receptores tirosina quinasa incluyendo la unión al dominio proteína quinasa y la inhibición de VEGFR1 y VEGFR2; y (e) [2-dietilaminoetil]amida del ácido 5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-(3Z)-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico o derivado de la misma que son inhibidores de VEGF.

15

A este respecto, ciertos de los inhibidores de VEGF muy altamente particularmente preferidos se describen además a continuación,

20

(1) AMG 706

(2) Nexavar

25

(3) AZD-2171

(4) AG-13736

(5) PTK/ZK y

30

(6) Sutent.

Entre estos AMG 706 está entre los inhibidores de VEGF más altamente preferidos.

35

“Nexavar[®]” (también denominado BAY-43-9006, sorafenib, Número de registro CAS 284461-73-0, inhibidor de la quinasa *raf*, análogos de sorafenib e IDDBCP150446, entre otros) es una omega-carboxi difenil urea que inhibe la activación de RAF-1, y por tanto disminuye la fosforilación de MEK-1 y ERK-1 dependiente de RAF-1, como se describe en la solicitud de patente de EEUU No. 2003/0125359A1, WO03/047523A2 y Wilhelm *et al. Current Pharmaceutical Design*, vol. 8, pp. 2255-2257 (2002), particularmente en partes referidas a Nexavar[®], su estructura y propiedades, método para hacerlo y usarlo, y otras moléculas relacionadas. Su nombre químico es 4-(4-{3(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)ureido}fenoxi)-N²-metilpiridina-2-carboxamida. Se han producido una variedad de derivados. Entre estos están derivados fluorados descritos en US 2005/0038080A1 y WO 2005/009961A2, particularmente respecto a estos y otros compuesto difenilurea farmacéuticamente activos.

40

45

“PTK/ZK”, también conocido como vatalanib, es un inhibidor multi-receptor tirosina quinasa de VEGF que se dice bloquea la angiogénesis tumoral y linfangiogénesis. Su nombre químico es N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazin-1-amina. También se conoce como números de registro CAS 212141-54-3 y 212142-18-2, PTK787, PTK787/ZK, PTK-787/ZK-222584, PTK787/ZK222584, ZK-22584, VEGF-TKI, VEGF-RKI, PTK-787A, DE-00268, CGP-79787, CGP-79787D, vatalanib, y ZK-222584. Véase Thomas, A., *et al.*, J. of Clin. Oncology, 23(18):4162-4171 (2005); US 2005/0118600A1, particularmente respecto a la estructura, síntesis, propiedades y usos de PTK/ZK y compuestos relacionados.

50

55

“Sutent[®]” es un inhibidor de receptor tirosina quinasa de molécula pequeña con el nombre químico [2-dietilaminoetil]amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-(3Z)-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico. Sutent[®] también se conoce como malato de sunitinib, SU11248, SU-11248, SU-011248, y SU-11248J, y se ha descrito que tiene actividades antiangiogénica y antitumoral. Véase Mendel, D., *at al.*, Clinical Cancer Research, 9:327-337 (2003); Schlessinger, J., The Scientist, 19(7):17 (2005), particularmente respecto a la estructura, síntesis, propiedades y usos de Sutent[®] y compuestos relacionados.

60

“AMG 706” es un inhibidor multiquinasa que interfiere con las rutas de señalización de Kit, Ret, PDGF y VEGF, como se describe en la patente de EE UU No. 6.995.162, particularmente en partes referentes a AMG 706, su estructura y propiedades, métodos para hacerlo y usarlo, y otros compuestos relacionados. Su nombre químico es N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida. AMG 706 también se denomina ocasionalmente inhibidor B de VEGF en esta solicitud. Como se usa aquí el término AMG 706 incluye sales farmacéuticamente aceptables, en particular, la sal difosfato, excepto que se proporcione aquí de otra manera.

65

Se define un anticuerpo de EGFR como un anticuerpo, o fragmento del mismo, que interfiere con la unión entre EGF y EGFR, como se muestra en pruebas *in vitro* o por otros medios. Cetuximab también se denomina ocasionalmente inhibidor B del EGFR en esta solicitud.

ES 2 367 872 T3

“Panitumumab” es un anticuerpo de EGFR, como se describe en la patente de EE UU No. 6.235.883, WO 03/99205 y US 2005/0241006. Panitumumab también se denomina ocasionalmente inhibidor A del EGFR en esa solicitud.

Un “derivado farmacéuticamente aceptable” indica cualquier sal, éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras administración a un paciente es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo del mismo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar de las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de cuales son ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropionico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales metálicas, tales como sales hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales hechas de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiados con el compuesto de la invención. Cuando están presentes en la misma molécula un grupo ácido y un grupo básico, un compuesto de la invención también puede formar sales internas.

Actualmente, el tratamiento estándar de tumores primarios consiste en la escisión quirúrgica seguida por radiación o quimioterapia administrada por vía IV. La pauta de quimioterapia típica consiste en agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores de CDK o venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y por tanto las toxicidades limitantes de la dosis típicamente incluyen náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de pelo, neutropenia y similares.

Hay grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia de combinación de fármacos. Tales agentes antineoplásicos están en varias categorías principales, es decir, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes diversos.

Una primera familia de agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidor de la timidilato sintasa. Los agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados se pueden seleccionar de, pero no están limitados al, grupo que consiste en 5-FU, fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentil citosina, citarabina fosfato estearato, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, dideoxicitidina, dideoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fludarabina fosfato, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropil pirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de tirosinas quinasas, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que se puede usar en combinación con los compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Los agentes antineoplásicos de tipo alquilante se pueden seleccionar de, pero no limitado al grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucil, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(My₂) de Sumimoto, difenilspiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, E09 de ITI, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, estramustina fosfato sódico, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoin, hepsulfamo, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI; NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Los agentes antineoplásicos de tipo antibiótico se pueden seleccionar de, pero no limitados al grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, 5 anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberin, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-10 fibrinogeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, illudins, kazusamicina, kesarirhodins, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-1 de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricrozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que se puede usar en combinación con los compuestos de la presente invención consiste en una familia diversa de agentes antineoplásicos, que incluye agentes que interactúan con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados pero no limitados al grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetinila, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, baccharin, batracilina, benfluron, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, carmetizol clorhidrato, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clafenur, claviridena, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracac, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemina-B, éter de dihaematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Oaiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTTC de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolano NMF-5N, hexadecilfosfocholina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxiaurea, ICRF-187 de BTG, ilmofofina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucorregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, ocreótid, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipeico, porfirina de Efamol, probimana, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, Stipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecano, Topostina, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ukrain, USB006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzoldina, witanolidos y YM-534 de Yamanouchi.

De forma alternativa, los compuestos presentes también se pueden usar en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como, acemanano, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANKER, ancestim, ARGLABIN, trióxido arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleuquina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, citarabina ocfosfato, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileuquina diftotox, desloreline, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxiluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenac, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, etopósido fosfato, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterido, fludarabina fosfato, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación gimeracilo/oteracilo/tegefur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa fetoproteína fetal humana, ácido ibandronico, idarubicina, (imi)quimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interfe-

rón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleuquina-1 beta, iobenguano, irinotecano, irsogladina, lanreótido, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario mal apareado, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, nueva proteína estimulante de eritropoyesis, NSC 631570 octreótido, oprelvequina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidróico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal antitímocito de conejo, polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero de sodio, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) lexidronam, sargramostim, sizofirano, sobuzoxana, sonermin, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecano, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalamer, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aetema), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno 17 de gastrina, terapia génica de HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleuquina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), lerlidistim, lintuzumab, Acm CA 125 (Biomira), Acm de cáncer (Japan Pharmaceutical Development), Acm de HER-2 y Fe (Medarex), Acm idiopático de 105AD7 (CRC Technology), Acm idiopático de CEA (Trilex), Acm LYM-1-yodo 131 (Techniclone), Acm de mucina epitelial polimorfa-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfíromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecano, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de estaño y etilo, tirapazamina, vacuna de cáncer (Biomira), vacuna de melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna de melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna de oncolisado de melanoma (Facultad de Medicina de Nueva York), vacuna de melanoma vírico de lisados celulares (Hospital Royal Newcastle), o valsopodar.

De forma alternativa, los presentes compuestos también se pueden usar con radiación.

De forma alternativa, los presentes compuestos también se pueden usar junto con agentes usados para terapia hormonal, tal como para tratamiento de cáncer de mama y próstata. Los ejemplos incluyen inhibidores de aromatasa (por ejemplo, Arimidex (nombre químico: anastrozol), Aromasin (nombre químico: exemestano) y Femara (nombre químico: letrozol)), SERM (moduladores selectivos del receptor de estrógeno) tales como tamoxifeno y ERD (reguladores por descenso de receptor de estrógeno), por ejemplo, Faslodex (nombre químico: fulvestrant).

Como se apreciará la dosis de una combinación de la presente invención que se va administrar, el periodo de administración y la pauta general de administración pueden ser diferentes entre sujetos dependiendo de tales variables como la gravedad de los síntomas, el tipo de tumor que se va a tratar, el modo de administración elegido, el tipo de composición, el tamaño de la dosis unitaria, tipo de excipientes, la edad y/o estado general de salud de un sujeto, y otros factores que conocen bien los expertos en la materia.

La administración puede incluir una única dosis diaria o la administración de un número de dosis discretas divididas según sea apropiado. Una pauta de administración también puede incluir la administración de uno o más agentes activos, o composiciones que comprenden los mismos, según se describe aquí. El periodo de administración puede ser variable.

Se puede producir durante un periodo tan largo como se desee.

La administración puede incluir administración simultánea de agentes o composiciones adecuadas o la administración secuencial de agentes o composiciones.

Formulaciones

También se describe una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores activos de VEGFR asociados con uno o más soportes y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables (colectivamente denominados aquí materiales "soporte") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos del medicamento se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada para tal vía, y en una dosis efectiva para el tratamiento deseado. Las composiciones de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, mucosa, tópica, rectal, pulmonar tal como por aerosol de inhalación, o parenteral incluyendo por vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones farmacéuticas que contienen soportes, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables.

Los medicamentos de esta invención se pueden procesar según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace preferiblemente en forma de una forma farmacéutica que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales formas farmacéuticas son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, estas pueden contener una cantidad del principio activo desde alrededor de 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde alrededor de 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la afección del paciente y otros factores, pero, de nuevo, se puede determinar usando métodos rutinarios. Por ejemplo, se pueden usar dosis desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 150 mg, o desde alrededor de 25 mg hasta alrededor de 125 mg. La cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de VEGFR en la composición se puede elegir para que sea alrededor de 25 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 125 mg o alrededor de 150 mg. Se puede elegir que la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de VEGFR en la composición sea alrededor de 50 mg en dos dosis diarias, o alrededor de 75 mg en dos dosis diarias, o alrededor de 100 mg en dos dosis diarias, o alrededor de 100 mg en una dosis diaria o alrededor de 125 mg en una dosis diaria.

La cantidad de compuestos que se administra y la pauta de dosis para tratar una enfermedad con composiciones de esta invención dependen de una variedad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo y estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. De esta manera, la pauta de dosis puede variar mucho, pero se puede determinar de forma rutinaria usando métodos estándar. Una dosis diaria desde alrededor de 0,01 hasta 500 mg/kg, preferiblemente de entre alrededor de 0,01 y alrededor de 50 mg/kg, y más preferiblemente entre alrededor de 0,01 y alrededor de 30 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día.

Para fines terapéuticos, los medicamentos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administra por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres celulósicos de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y después hacer comprimidos o encapsular para administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada como puede ser proporcionada en una dispersión de un compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los soportes o diluyentes mencionados para uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes disgregantes o humectantes y agentes suspensoros. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también se puede administrar mediante inyección como una composición con soportes adecuados que incluyen, solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización en cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles, estériles como solvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de un aerosol o con un inhalador incluyendo aerosol de polvo seco.

Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y píldoras se pueden preparar además con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Mientras que la dosificación específica para anticuerpos según la invención no se ha determinado aún, el anticuerpo se puede administrar con dosis semanales en el intervalo desde alrededor de 0,5 mg/kg hasta alrededor de 10 mg/kg, preferiblemente desde alrededor de 2 mg/kg hasta alrededor de 3 mg/kg, o alrededor de 2 mg/kg. El anticuerpo se puede administrar cada dos semanas con dosis en el intervalo desde alrededor de 1 mg/kg hasta alrededor de 15 mg/kg, preferiblemente desde alrededor de 3 mg/kg hasta 10 mg/kg, o alrededor de 6 mg/kg. El anticuerpo se puede administrar cada tres semanas con dosis en el intervalo desde alrededor de 2 mg/kg hasta alrededor de 30 mg/kg, preferiblemente desde alrededor de 5 mg/kg hasta 15 mg/kg, o alrededor de 9 mg/kg. Algunos anticuerpos se pueden administrar con dosis en el intervalo desde 50 a 300 mg/m², donde la dosificación en mg/m², en oposición a la medida convencional de dosis en mg/kg, es una medida basada en el área de superficie. La cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpo contra EGFR en la composición se puede elegir de alrededor de 1 mg, alrededor de 2 mg, alrededor de 3 mg, alrededor de 4 mg, alrededor de 5 mg, alrededor de 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9

ES 2 367 872 T3

mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 11 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 13 mg, alrededor de 14 mg o alrededor de 15 mg.

Se esperan tres planteamientos de administración distintos para que sean útiles para la administración de los anticuerpos según la invención. La administración intravenosa convencional, tal como a través de una línea periférica o una sonda permanente durante el periodo de tiempo especificado en el protocolo, presumiblemente será la técnica estándar de administración para la mayoría de los tumores. Sin embargo, en relación con tumores en la cavidad peritoneal, tales como tumores de los ovarios, vías biliares, otros conductos y similares, la administración intraperitoneal puede demostrar ser favorable para obtener una dosis alta de anticuerpo en el tumor y minimizar la depuración del anticuerpo. De forma similar ciertos tumores sólidos poseen vasculatura que es apropiada para la perfusión regional. La perfusión regional permitirá la obtención de una alta dosis del anticuerpo en el sitio de un tumor y minimizará la depuración a corto plazo del anticuerpo.

El anticuerpo se puede formular en una solución tampón acuosa. La formulación puede contener cloruro de sodio, fosfato de sodio o acetato de sodio a un pH fisiológico de alrededor de 5 hasta alrededor de 7,4. La formulación puede contener o no conservantes.

Kits

La invención también describe kits que comprenden uno o más anticuerpos contra EGFR y uno o más inhibidores de VEGF según lo anterior. Los inhibidores pueden estar dispuestos en uno o más envases. Cada uno de tales envases puede contener por separado o en mezcla uno o más anticuerpos contra EGFR y uno o más inhibidores de VEGF según cualquiera de lo anterior. Típicamente, tales kits se diseñan para uso médico, y los inhibidores están comprendidos en formulaciones farmacéuticamente aceptables. Entre los kits muy altamente preferidos a este respecto están los que comprenden panitumumab y AMG 706. También entre las formas de realización muy altamente preferidas a este respecto están kits en donde los inhibidores se disponen en envases separados.

Los kits adicionalmente preferidos son los que comprenden integralmente a los mismos o como uno o más documentos separados, información referida al contenido del kit y al uso de los inhibidores. También entre los kits más preferidos están esos en donde las composiciones se formulan para reconstitución en un diluyente. A este respecto, los kits que comprenden además uno o más envases de diluyente estéril son especialmente preferidos. Aún formas de realización adicionalmente preferidas a este respecto incluyen kits en donde al menos uno de los inhibidores se dispone en viales en vacío parcial sellado por un tabique y adecuado para reconstitución para formar una formulación eficaz para administración parenteral.

Las formas de realización preferidas también incluyen kits que proporcionan empaquetamiento unidos de uno o más de los inhibidores. Los kits preferidos también incluyen los que proporcionan jeringuillas ya rellenas de una cámara única y múltiple (por ejemplo, jeringuillas de líquido y liojeringuillas) para administrar uno o más de los inhibidores. Particularmente preferidos a este respecto son los kits en los que las jeringuillas ya están cargadas.

La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Se expandieron en cultivo células de carcinoma epidermoide A431 (ATCC), se recogieron e inyectaron por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La administración del inhibidor B de VEGFR por alimentación forzada oral (10 mpk/dosis) o por inyección de anticuerpo A anti-EGFR (20 ug/dosis) o por una combinación de inhibidor B de VEGFR por alimentación forzada oral (10 mpk/dosis) y por inyección con anticuerpo A anti-EGFR (20 ug/dosis) empezó el día 18 después de la exposición a las células tumorales. El inhibidor de VEGFR se administró posteriormente a diario por alimentación forzada oral (10 mpk/dosis) y el anticuerpo anti-EGFR se administró por inyección (20 ug/dosis) dos veces por semana durante la duración del experimento. Se siguió la progresión del crecimiento tumoral por medidas tridimensionales con compás calibrador y se registró como función del tiempo. El análisis estadístico inicial se hizo mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por prueba de Scheffé retrospectiva para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0) o inyección de IgG2 (20 ug/dosis) fueron los controles negativos para el inhibidor de VEGFR y el anticuerpo de EGFR, respectivamente. Se notó una regresión sustancial para la terapia de combinación. Los pesos corporales no estuvieron afectados negativamente por ningún tratamiento. La combinación del inhibidor B de VEGFR y el anticuerpo A anti-EGFR es la más eficaz en el tratamiento de células cancerosas A431. Véase la figura 1. Los pesos corporales no estuvieron afectados negativamente por ningún tratamiento.

Ejemplo 2

Se expandieron en cultivo células de carcinoma de colon humano HT29 (ATCC), se recogieron e inyectaron por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La administración del inhibidor B de VEGFR por alimentación forzada oral (75 mpk/dosis) o por inyección de anticuerpo A anti-EGFR (500 ug/dosis) o por una combinación de inhibidor B de VEGFR por alimentación forzada oral (75 mpk/dosis) y por inyección con anticuerpo A anti-EGFR (500 ug/dosis) empezó el día 14 después de la exposición a las células tumorales. El inhibidor de VEGFR se administró posteriormente a diario por alimentación forzada oral

(75 mpk/dosis) y el anticuerpo anti-EGFR se administró por inyección (500 ug/dosis) dos veces por semana durante la duración del experimento. Se siguió la progresión del crecimiento tumoral por medidas tridimensionales con compás calibrador y se registró como función del tiempo. El análisis estadístico inicial se hizo mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por prueba de Scheffe retrospectiva para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0) o inyección de IgG2 (500 ug/dosis) fueron los controles negativos para el inhibidor de VEGFR y el anticuerpo de EGFR, respectivamente. Se notó regresión para la terapia de combinación. Véase la figura 2. La combinación del inhibidor B de VEGFR y el anticuerpo A anti-EGFR es la más eficaz en el tratamiento de células cancerosas HT29.

10 Ejemplo 3

Se expandieron en cultivo células de carcinoma de colon humano HT29 (ATCC), se recogieron e inyectaron por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La administración del inhibidor B de VEGFR por alimentación forzada oral (37,5 mpk/dosis) o por inyección de anticuerpo A anti-EGFR (500 ug/dosis) o por una combinación de inhibidor B de VEGFR por alimentación forzada oral (37,5 mpk/dosis) y por inyección con anticuerpo A anti-EGFR (500 ug/dosis) empezó el día 14 después de la exposición a las células tumorales. El inhibidor de VEGFR se administró posteriormente a diario por alimentación forzada oral (37,5 mpk/dosis) y el anticuerpo anti-EGFR se administró por inyección (500 ug/dosis) dos veces por semana durante la duración del experimento. Se siguió la progresión del crecimiento tumoral por medidas tridimensionales con compás calibrador y se registró como función del tiempo. El análisis estadístico inicial se hizo mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por prueba de Scheffe retrospectiva para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0) o inyección de IgG2 (500 ug/dosis) fueron los controles negativos para el inhibidor de VEGFR y el anticuerpo de EGFR, respectivamente. Se notó regresión para la terapia de combinación. Véase la figura 3. La combinación del inhibidor B de VEGFR y el anticuerpo A anti-EGFR es la más eficaz en el tratamiento de células cancerosas HT29.

Ejemplo 4

Se expandieron en cultivo células de cáncer de pulmón no microcítico humano CALU6 (ATCC), se recogieron e inyectaron por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La administración del inhibidor B de VEGFR por alimentación forzada oral (75 mpk/dosis) o por inyección de anticuerpo A anti-EGFR (500 ug/dosis) o por una combinación de inhibidor B de VEGFR por alimentación forzada oral (75 mpk/dosis) y por inyección con anticuerpo A anti-EGFR (500 ug/dosis) empezó el día 14 después de la exposición a las células tumorales. El inhibidor de VEGFR se administró posteriormente a diario por alimentación forzada oral (75 mpk/dosis) y el anticuerpo anti-EGFR se administró por inyección (500 ug/dosis) dos veces por semana durante la duración del experimento. Se siguió la progresión del crecimiento tumoral por medidas tridimensionales con compás calibrador y se registró como función del tiempo. El análisis estadístico inicial se hizo mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por prueba de Scheffe retrospectiva para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0) o inyección de IgG2 (500 ug/dosis) fueron los controles negativos para el inhibidor de VEGFR y el anticuerpo de EGFR, respectivamente. Se notó regresión para la terapia de combinación. Véase la figura 4. La combinación del inhibidor B de VEGFR y el anticuerpo A anti-EGFR es la más eficaz en el tratamiento de células cancerosas CALU6.

Ejemplo 5

Se expandieron en cultivo células de cáncer de pulmón no microcítico humano CALU6 (ATCC), se recogieron e inyectaron por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La administración del inhibidor A de VEGFR mediante alimentación forzada oral dos veces al día (50 mpk/dosis) o por inyección de anticuerpo B anti-EGFR (500 ug/dosis) o por una combinación de inhibidor A de VEGFR por alimentación forzada oral dos veces al día (50 mpk/dosis) y por inyección con anticuerpo B anti-EGFR (500 ug/dosis) empezó el día 14 después de la exposición a las células tumorales. El inhibidor de VEGFR se administró posteriormente dos veces al día por alimentación forzada oral (50 mpk/dosis) y el anticuerpo anti-EGFR se administró por inyección (500 ug/dosis) dos veces por semana durante la duración del experimento. Se siguió la progresión del crecimiento tumoral por medidas tridimensionales con compás calibrador y se registró como función del tiempo. El análisis estadístico inicial se hizo mediante análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), seguido por prueba de Scheffe retrospectiva para comparaciones múltiples. El vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0) o inyección de IgG2 (500 ug/dosis) fueron los controles negativos para el inhibidor de VEGFR y el anticuerpo de EGFR, respectivamente. Se notó reducción del tamaño del tumor para la terapia de combinación. Véase la figura 5. La combinación del inhibidor A de VEGFR y el anticuerpo B anti-EGFR es eficaz en el tratamiento de células cancerosas CALU6.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran según la presente invención.

ES 2 367 872 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un anticuerpo anti-EGFR completamente humano en combinación con un inhibidor de VEGFR, en donde el anticuerpo anti-EGFR completamente humano es panitumumab y el inhibidor de VEGFR es N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida, para la fabricación de un medicamento para el control o tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de colon y carcinoma epidermoide en un sujeto.
- 10 2. El uso de la reivindicación 1, en donde el medicamento es para el control o tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico.
3. El uso de la reivindicación 1, en donde el medicamento es para el control o tratamiento de carcinoma de colon.
- 15 4. Uso de la reivindicación 1, en donde el medicamento es para el control o tratamiento de de carcinoma epidermoide.
- 20 5. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anticuerpo anti-EGFR completamente humano se administra en una dosis desde alrededor de 2 mg/kg hasta alrededor de 3 mg/kg por semana, desde alrededor de 5 mg/kg hasta alrededor de 7 mg/kg cada dos semanas o desde alrededor de 8 mg/kg hasta alrededor de 10 mg/kg cada tres semanas.
- 25 6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis desde alrededor de 25 mg hasta alrededor de 125 mg.
- 30 7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 75 mg dos veces al día.
8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 100 mg dos veces al día.
- 35 9. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 125 mg una vez al día.
- 40 10. Una combinación de un anticuerpo anti-EGFR completamente humano y un inhibidor de VEGFR, en donde el anticuerpo anti-EGFR completamente humano es panitumumab y el inhibidor de VEGFR es N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinacarboxamida, para su uso en el control o tratamiento de cáncer en un sujeto, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de colon y carcinoma epidermoide.
- 45 11. La combinación de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo anti-EGFR completamente humano se administra en una dosis desde alrededor de 2 mg/kg hasta alrededor de 3 mg/kg por semana, desde alrededor de 5 mg/kg hasta alrededor de 7 mg/kg cada dos semanas o desde alrededor de 8 mg/kg hasta alrededor de 10 mg/kg cada tres semanas.
- 50 12. La combinación de la reivindicación 10, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis desde alrededor de 25 mg hasta alrededor de 125 mg.
13. La combinación de la reivindicación 10, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 75 mg dos veces al día.
- 55 14. La combinación de la reivindicación 10, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 100 mg dos veces al día.
15. La combinación de la reivindicación 10, en donde el inhibidor de VEGFR se administra en una dosis de alrededor de 125 mg una vez al día.

60

65

Figura 1. El efecto del Compuesto B (cd, vo) + Anticuerpo A (ip, 2x/semana) contra xenoinjertos de A431

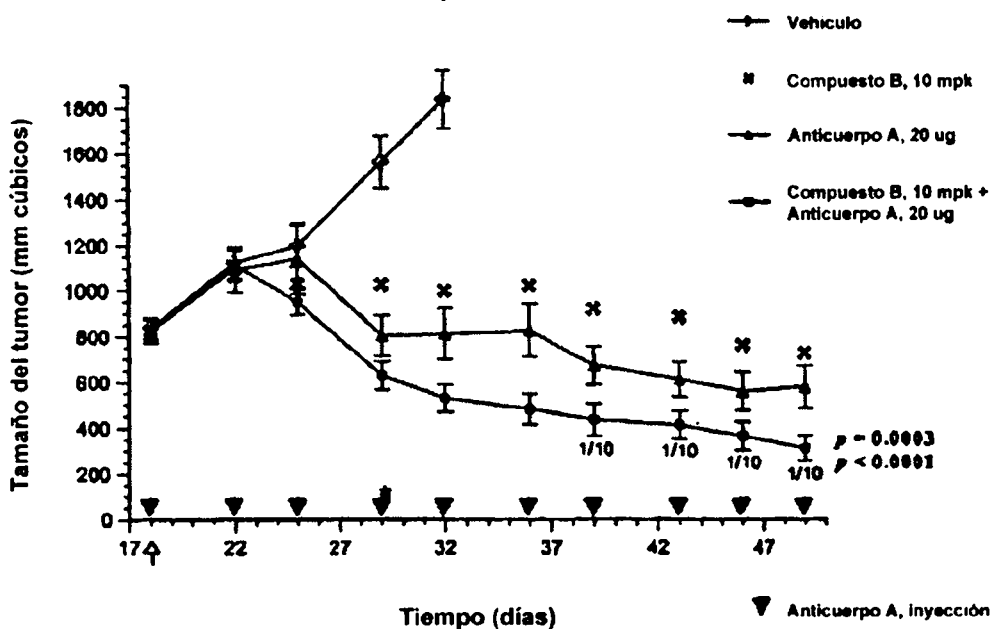


Figura 2. Compuesto B, 75 mpk, cd + Anticuerpo A contra HT29

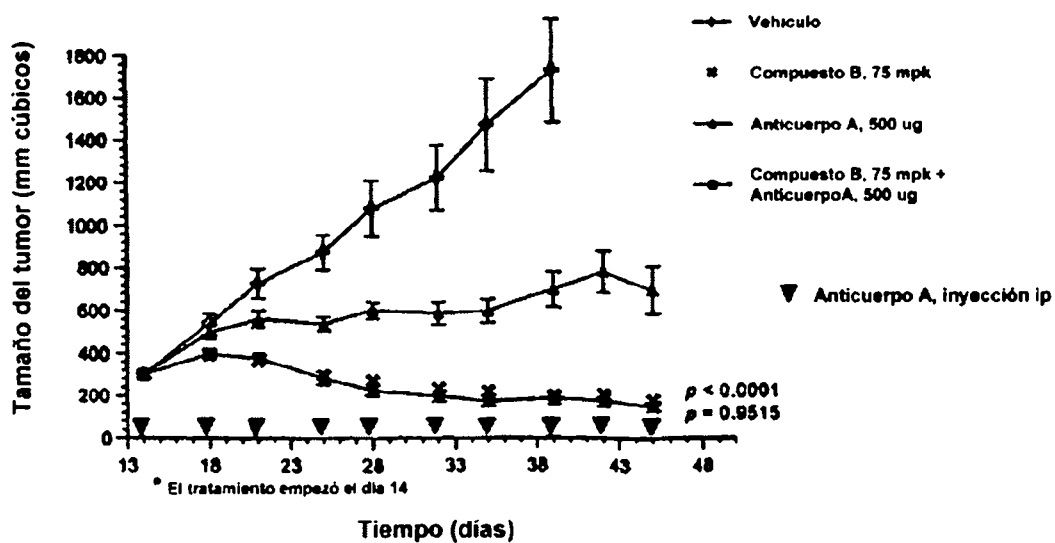


Figura 3. Compuesto B, 37,5 mpk (vo, cd) + Anticuerpo A, 500 ug, contra HT29

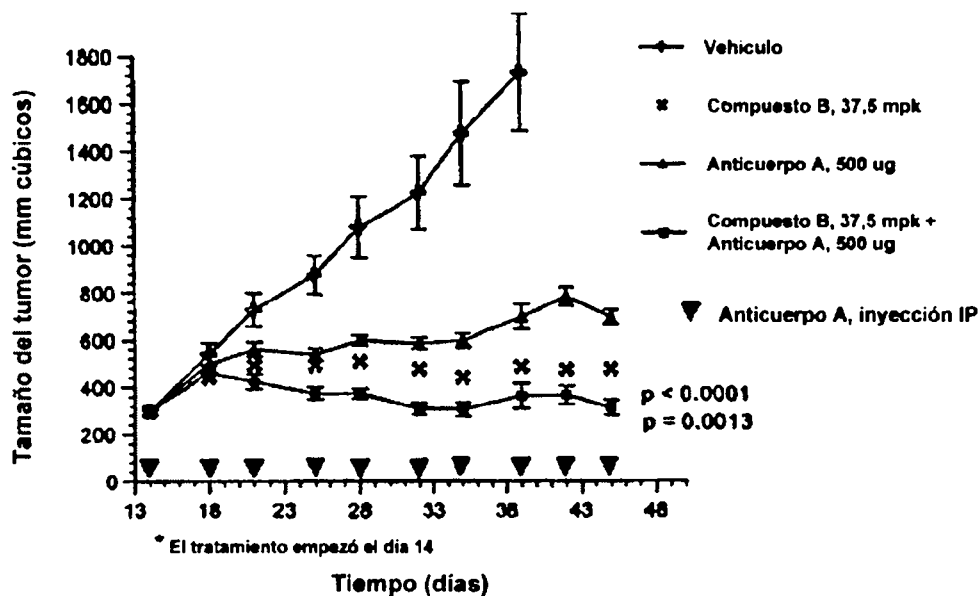
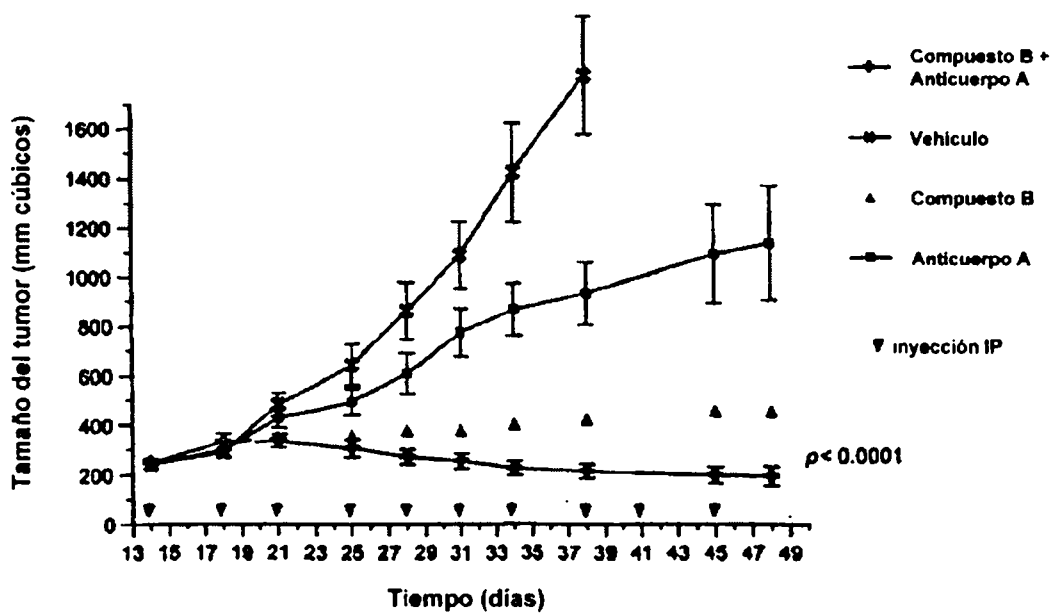


Figura 4. Los efectos del Compuesto B (75 mpk, vo, 2x/día) + Anticuerpo A (500 ug, ip 2x/semana) contra xenoinjertos de Calu-6



**Figura 5. Compuesto A (2x/día) + Anticuerpo B
contra Calu-6**

