

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 843**

51 Int. Cl.:
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07872446 .5**
96 Fecha de presentación: **27.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2107906**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.10.2009**

54 Título: **Nueva utilización terapéutica para el tratamiento de las leucemias**

30 Prioridad:
28.12.2006 FR 0611492

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.04.2012

73 Titular/es:
SANOFI
174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FR

72 Inventor/es:
BOURRIE, Bernard y
CASELLAS, Pierre

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 377 843 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

Nueva utilización terapéutica para el tratamiento de las leucemias

Esta invención se refiere al tratamiento de las leucemias, particularmente de las leucemias mieloides como se define en la reivindicación 1.

- 5 La leucemia es una enfermedad cancerosa de la médula ósea y de la sangre. Se pueden distinguir cuatro tipos de leucemia: leucemia mieloides crónica, leucemia mieloides aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia linfocítica aguda.

Las leucemias mieloides de tipo agudo, con una progresión rápida, se denominan AML o Leucemia Mieloides Aguda. Las leucemias mieloides de tipo crónico con una progresión gradual menos agresiva se denominan CML o Leucemia Mieloides Crónica. Se trata de enfermedades clonales de la médula ósea caracterizadas por una expansión clonal de las células mieloides que no pueden diferenciarse normalmente y se acumulan en la médula ósea y la sangre.

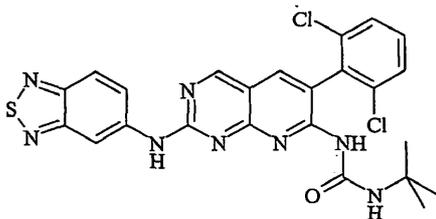
En 2006, en los Estados Unidos, según un estudio de la American Cancer Society, se calcula que se diagnosticarán 11930 nuevos casos de AML y 4500 nuevos casos de CML. En el periodo de 2002 a 2006 la tasa de supervivencia a los 5 años fue de 20,4% para la AML y de 42,3% para la CML (*Cancer and Facts Figures 2006*, American Cancer Society, www.leukemia-lymphoma.org/).

- 15 Según la clasificación del *French-American-British* (FAB) de 1976, existen 8 sub-tipos de AML denominados M0 a M7, según el tipo de células a partir de las que la leucemia se desarrolla (Bennett *et al.*, 1976, "Proposals for the classification of the acute leukaemias. *French-American-British (FAB) co-operative group*". *Br. J. Haematol* 33 (4): 451-8).

Aproximadamente 95% de los pacientes de CML portan una translocación genética entre los cromosomas 9 y 22 de las células leucémicas. Esta anomalía conocida como cromosoma de Filadelfia (Ph1) provoca una proliferación y una multiplicación incontrolada de todos los tipos de glóbulos blancos y de plaquetas.

Actualmente hay disponibles varios medicamentos para el tratamiento de las leucemias. Sin embargo, hay todavía una necesidad de nuevos compuestos terapéuticos activos para la mejora de las estrategias de tratamiento de los pacientes atacados por la leucemia o el desarrollo de un tratamiento alternativo a los tratamientos ya conocidos (Plo *et al*, *Mol Pharmacol*, 2002, 62: 304-312).

El producto N-[2-(2,1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea se describe en la solicitud internacional WO2007/003765. Su fórmula se presenta a continuación:



Igualmente se describe un procedimiento de preparación del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

Aunque este compuesto puede presentar una actividad antitumoral significativa sobre las células por ensayos *in vitro*, nuevos parámetros tales como la distribución del compuesto en los tejidos, la cantidad de producto en el suero, la farmacocinética y el metabolismo participan en la obtención de un efecto *in vivo* no predecible a partir de los ensayos *in vitro*. Por otra parte, se ha demostrado que una actividad antitumoral *in vitro* no es siempre predictiva de una actividad *in vivo* (*Cancer Res.*, 1 de Octubre de 1988; 48 (19): 5447-54, *Cancer Chemother Pharmacol.*, 1996 38: 548-552).

Mediante ensayos *in vivo* se ha demostrado que el compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea presenta una actividad *in vivo* antitumoral significativa en animales portadores de leucemias humanas.

El objeto de la presente invención es la utilización del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea, o un hidrato, una sal o un solvato de este, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las leucemias, como se define en la reivindicación 1. Por leucemia se entienden las leucemias, tales como la leucemia mieloides crónica, la leucemia mieloides aguda, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia linfocítica aguda y los diversos síndromes mieloproliferativos.

En particular, la presente invención se refiere a la utilización del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea, o un hidrato, una sal o un solvato de este, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las leucemias mieloides. Más particularmente, la

- presente invención se refiere a la utilización del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea, o un hidrato, una sal o un solvato de este, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las leucemias de tipo AML. Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea o un hidrato, una sal o un solvato de este, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las leucemias de tipo CML.
- El objeto de la presente invención se refiere a las utilizaciones citadas anteriormente para el tratamiento de los mamíferos, en particular del hombre.
- En la presente invención, el compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea se puede administrar en el animal de ensayo por vía intra-peritoneal o también por vía intravenosa seguida por vía intra-peritoneal, o también por vía intravenosa seguida por vía oral.
- En la presente invención, el compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea se formula típicamente para una administración en forma de una composición aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.
- En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral o intravenosa, el compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos y las enfermedades anteriores.
- Preferentemente se usa una formulación PEG400 22%/Solutol 5%/G5 73% para el tratamiento por vía intravenosa de ratones que presentan tumores Kasumi1.
- Preferentemente se usa una formulación Labrasol 21%/Solutol 5%/ HCl 0,001N 74% para el tratamiento por vía oral de ratones que presentan tumores Kasumi1 o KG1.
- Preferentemente se usa una formulación PEG400 22%/Solutol 5%/G5 73% para el tratamiento por vía intraperitoneal de ratones que presentan tumores EOL-1.
- Preferentemente se usa una formulación PEG400 22%/Solutol 5%/G5 73% para el tratamiento por vía intravenosa seguido de una vía intraperitoneal de ratones que presentan tumores CTV1.
- Preferentemente se usa una formulación de DMSO 5%/ Tween 80 10%/ H₂O 85% para el tratamiento, por vía oral o por vía intravenosa seguido por una vía intraperitoneal, o también por vía intravenosa seguida por una vía oral, de ratones que presentan tumores KG1a.
- Preferentemente se usa una formulación DMSO 5%/Tween 80 10%/H₂O 85% para el tratamiento por vía intravenosa seguido de una vía intraperitoneal de ratones que presentan tumores K562 o CMLT1.
- Preferentemente se usa una formulación DMSO 5%/Tween 80 10%/H₂O 85% para el tratamiento por vía intravenosa de ratones que presentan tumores KG1.
- Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las disoluciones o suspensiones orales y las formas de administración intravenosa.
- Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.
- La terapéutica con el compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea según la presente invención se puede usar al mismo tiempo que otras terapéuticas. Particularmente, el compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea según la invención puede administrarse en asociación con uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerosos, en particular compuestos antitumorales tales como
- los agentes alquilantes tales como los alquilsulfonatos (busulfan), la dacarbazina, la procarbazona, cloretazina, las mostazas nitrogenadas (clormetina, melfalan, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida), las nitrosoureas tales como la carmustina, la lomustina, la semustina, la estreptozocina altretamina;

los alcaloides antineoplásicos, tales como la vincristina, la vinblastina, la vinorelbina y la vindesina;

los taxanos, tales como el paclitaxel o el taxotero;

los antibióticos antineoplásicos, tales como la actinomicina y la bleomicina;

los agentes intercalantes, tales como la mitoxantrona;

- 5 los antimetabolitos antineoplásicos: los antagonistas de los folatos, el metotrexato; inhibidores de la síntesis de las purinas; análogos de la purina tales como mercaptopurina, 6-tioguanina; los inhibidores de la síntesis de pirimidinas, los inhibidores de aromataza, la capecitabina, los análogos de la pirimidina tales como fluorouracilo, gemcitabina, citarabina y citosina arabinósida; el brequinar y la nelarabina;

- 10 los inhibidores de las topoisomerasas, tales como el irinotecán, el exatecán, el topotecán, la teniposida, la camptotecina o la etoposida;

los agonistas y antagonistas hormonales anticancerosos que incluyen tamoxifeno;

los inhibidores de cinasa, tales como el imatinib, el nilotinib y el dasatinib, la midaustorina, el sorafenib, el lestaurinib y el tandutinib;

los inhibidores de factores de crecimiento;

- 15 los antiinflamatorios tales como pentosano polisulfato, corticosteroides, prednisona, dexametasona;

el cepleno (dihidrocloruro de histamina);

las antraciclina, tales como la daunorubicina, la epirubicina, la pirarubicina, la idarubicina, la zorubicina, la aclarubicina, la annamicina, la doxorubicina, la mitomicina y la metramicina;

- 20 los complejos metálicos anticancerígenos, los complejos de platino, el cisplatino, el carboplatino, el oxaliplatino y el satraplatino;

el interferón alfa,

la trifeniltiofosforamida;

los agentes antiangiogénicos;

la talidomida;

- 25 los inhibidores de la farnesil-transferasa, tal como el tipifarnib;

los inhibidores de la ADN metiltransferasa, tal como el MG98 ;

los adyuvantes de la inmunoterapia, tal como la gemtuzumab ozogamicina y el HuM 195;

los agentes bioterapéuticos, tal como el CT388-IL3;

los fármacos antisentido, tal como el GTI-2040 ;

- 30 las vacunas.

Más particularmente, el compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea según la invención se puede administrar asociado con uno o varios compuesto(s) de la familia de las antraciclina.

- 35 Más particularmente, el compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea según la invención se puede administrar asociado con la daunorubicina o asociado con la citosina arabinosida, o bien asociado con la daunorubicina y la citosina arabinosida.

- 40 Según la presente invención, el compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea se puede administrar igualmente asociado con otro u otros principios activos útiles en una de las patologías indicadas anteriormente, por ejemplo un agente antiemético, antidoloroso, antiinflamatorio o anticaquexia.

Es posible igualmente asociar a los compuestos de la presente invención un tratamiento con radiaciones.

Estos tratamientos pueden administrarse separadamente, secuencialmente y/o espaciados en el tiempo. El médico adaptará el tratamiento en función de la enfermedad a tratar.

En la presente invención, el producto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea se administra según una posología que permite el tratamiento de las leucemias. La posología varía según la vía de administración y según las características físicas del paciente. Las posologías que convienen a este fin comprenden aquellas que presentan una eficacia terapéutica para el tratamiento de los trastornos resultantes de una proliferación celular anormal. El producto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea se puede administrar tan a menudo como sea necesario para obtener el efecto terapéutico buscado.

La eficacia del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea sobre las leucemias se puede determinar experimentalmente como en el ejemplo siguiente que ilustra la invención.

EJEMPLO

Materiales y métodos

Se usan ratones Scid CB-17 (suministrados por Charles River, Lyon, Francia). En el momento de la distribución aleatoria, los animales tienen un peso medio de 20-22 g y tienen una edad de 6 a 9 semanas.

Los animales se reciben al menos un mes antes del experimento para permitir una perfecta aclimatación. La salud de los animales se examina el día que antecede a la implantación del tumor y antes de la distribución aleatoria con el fin de asegurar que solo se utilizan para el experimento animales con buena salud. Se colocan en jaulas de macrolón del tipo III con tapas filtrantes (como máximo 8 ratones por jaula) en una habitación estéril en la que el aire se filtra continuamente para evitar cualquier contaminación. La esterilidad de la habitación se verifica una vez al mes. Las jaulas se esterilizan a 121°C antes de la utilización y se cambian dos veces por semana. La temperatura de la habitación se mantiene a 22°C y la humedad relativa a 60+/-10%. Los animales se colocan en las condiciones de un ciclo natural de luz. El agua se esteriliza a 121°C durante 30 minutos. Se sigue el consumo de agua visualmente cada día y las botellas se cambian 2 veces por semana. Se les da alimento y agua ad libitum. El lecho se esteriliza a 121°C durante 30 minutos y se cambia dos veces por semana.

El día que antecede a la primera administración de un compuesto, los animales que portan los tumores se clasifican en varios grupos. Solo se eligen los animales portadores de dos tumores palpables o de peso determinado y se distribuyen al azar en los grupos tratados y los grupos de control. Cada grupo está constituido por 5 a 10 ratones. Al principio del estudio, cada jaula está etiquetada con una ficha que indica el día de la implantación del tumor, el tipo de tumor, el compuesto ensayado y el modo de administración.

La implantación de los tumores se realiza como sigue: después de retirar el tumor del ratón donante, el tumor se corta en fragmentos de 2 a 3 mm de diámetro, se coloca en una disolución de tampón fosfato salino y se implanta bilateralmente con un trocar adaptado.

Determinación de la actividad antitumoral

El volumen de los tumores y su conversión en peso se calcula según la fórmula: peso (en mg) = $(a \times b^2)/2$, en la que a y b son respectivamente la longitud y la anchura del tumor (mm). Los tumores se miden dos veces por semana con un calibre. En las tablas siguientes, P indica el peso de los tumores al principio del tratamiento.

Se usan dos parámetros de la actividad antitumoral: el \log_{10} de las células muertas (expresado generalmente en inglés como Log cell kill) y el T/C.

- Cálculo del \log_{10} de las células muertas = $(T - C) / 3,32 \times T_d$, donde $(T - C)$ es el retraso en el crecimiento del tumor y T_d el tiempo de duplicación del volumen (y del peso) del tumor (expresado en días). T es el tiempo mediano en días de espera de un valor fijo (p. ej.: 1000 mg) en el grupo tratado y C es el tiempo mediano en días de espera del mismo valor el grupo de control. Un valor de \log_{10} de células muertas > 0,7 es indicativo de una actividad antitumoral de la molécula. Un valor de \log_{10} de células muertas > 2,8 es indicativo de una actividad antitumoral muy elevada de la molécula (J Liang *et al.*, *Invest New Drugs* 2005; 23 (3): 213-24).
- Cálculo de T/C: Los grupos tratados y los grupos de control se evalúan cuando los tumores del grupo de control alcanzan aproximadamente 1000 mg (valor mediano del grupo). Entonces se determina el peso mediano de los tumores de cada grupo tratado. El valor T/C ((peso de los tumores de los grupos tratados/peso de los tumores de los grupos de control) x 100) en porcentaje es una indicación de la eficacia antitumoral: un valor de T/C equivalente o inferior a 42% es indicativo de una actividad antitumoral según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI). Un valor de T/C inferior a 10% es representativo de una actividad antitumoral muy elevada.

- El número de ratones que no presentan tumores mucho tiempo después de la última administración (denominado generalmente TFS por sus iniciales en inglés: tumor-free survival) y considerados como curados puede igualmente constituir un parámetro de la actividad de la molécula.
- Evaluación de la toxicidad del compuesto ensayado: una pérdida de peso igual o superior a 20% o la aparición de una mortalidad cualquiera en relación con el compuesto se considera como un tratamiento tóxico excesivo.

Como ejemplos se dan en las tablas 1 a 7 siguientes los resultados obtenidos con el compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea.

TABLA 1

<i>Actividad del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea en ratones portadores de tumores KG1a (AML)</i>								
Formulación	P mg	Dosis mg/kg/inyección	Vía	Administración los días :	Dosis total mg/kg	T/C a los 22 días	Log ₁₀ células muertas (TFS)	
DMSO 5% Tween80 10% H ₂ O 85 %	91-98	17	IV/IP	5-13,15/16, 18-20, 22, 24-26, 29, 31	340	0 %	(6 80% el día 120)	
DMSO 5% Tween80 10% H ₂ O 85%	147	40 × 2 (2 administraciones por día de tratamiento)	oral	15-44	2400	14,9 %	3,0	
DMSO 5% Tween80 10% H ₂ O 85%	1.000	25/40 × 2 (2 administraciones orales por día de tratamiento)	IV/oral	22-30/31-44	225/1120	no pertinente	>>6	

Se entiende por IV/IP una administración por vía intravenosa seguida por una vía intraperitoneal, aquí la transición se realiza entre el día 15 y el día 16. Se entiende por IV/oral una administración por vía intravenosa seguida por una vía oral, aquí la transición se realiza entre el día 30 y el día 31. El tratamiento por vía IV desde el día 22 al 30 con una dosis de 25 mg/kg de tumores en estadio muy avanzado (1000 mg) lleva a una reducción de la masa tumoral de 80%. En el día 31 el compuesto se administra por vía oral hasta el día 44. Al final de este segundo periodo de tratamiento, los tumores no son ya medibles (< 63 mg).

La línea celular KG-1a (AML) ha sido descrita por Koeffler *et al.*, *Blood* 56: 265 (1980) y distribuida por DSMZ n°ACC 421, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Alemania).

TABLA 2

<i>Actividad del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea en ratones portadores de tumores KG1 (AML)</i>								
Formulación	P mg	Dosis mg/kg/inyección	Vía	Administración los días :	Dosis total mg/kg	T/C a los 28 días	Log ₁₀ células muertas (TFS)	
DMSO 5% Tween80 10% H ₂ O 85 %	127-130	17	IV	19-28, 30, 32, 34, 36, 38	255	0 %	> 6 (100%)	
Labrasol 21% Solutol 5% HCl 0,001 N 74%	130-132	40 × 2 (2 administraciones por día de tratamiento)	oral	18-24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40	1.200	0 %	4,3	

Se entiende por IV una administración por vía intravenosa. La línea celular KG-1 (AML) ha sido descrita por Koeffler *et al.*, *Science* 200: 1153-1154 (1978), y distribuida por DSMZ n° ACC 14.

TABLA 3

<i>Actividad del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea en ratones portadores de tumores Kasumi1 (AML)</i>								
--	--	--	--	--	--	--	--	--

ES 2 377 843 T3

Formulación	P mg	Dosis mg/kg/inyección	Vía	Administración los días :	Dosis total mg/kg	T/C a los 28 días	Log ₁₀ células muertas
PEG400 22% Solutol 5% G5 73%	178	15 × 2 (2 administraciones por día de tratamiento)	IV	25-31; 33; 34. (Una única administración el día 30)	255	20%	3
Labrasol 21% Solutol 5% HCl 0,001 N 74%	178	40 × 2 (2 administraciones por día de tratamiento)	oral	25-31; 33; 34. (Una única administración el día 30)	680	17,5 %	2,4

Se entiende por IV una administración por vía intravenosa. La línea celular Kasumi-1 (AML) ha sido descrita por Asou *et al.*, *Blood* 77: 2031 (1991), y distribuida por DSMZ n° ACC 220.

TABLA 4

Actividad del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea en ratones portadores de tumores EOL-1 (AML)

Formulación	P mg	Dosis mg/kg/inyección	Vía	Administración los días :	Dosis total mg/kg	T/C a los 14 días	Log ₁₀ células muertas
PEG400 22% Solutol 5% G5 73%	133-146	15 x 2 (2 administraciones por día de tratamiento)	IP	8-10; 12-17; 19	300	5,7 %	3,1

Se entiende por IP una administración por vía intraperitoneal. La línea celular EOL-1 (AML) ha sido descrita por Saito *et al.*, *Blood* 66: 1233-1240 (1985), y distribuida por DSMZ n° ACC 386.

TABLA 5

Actividad del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea en ratones portadores de tumores CTV1 (AML)

Formulación	P mg	Dosis mg/kg/inyección	Vía	Administración los días :	Dosis total mg/kg	T/C a los 25 días	Log ₁₀ células muertas
PEG400 22% Solutol 5% G573%	100	25	IV/IP	17-23; 25-26/28-32	350	1,6 %	1,7

Se entiende por IV/IP una administración por vía intravenosa seguida por una vía intraperitoneal, aquí la transición se realiza entre el día 26 y el día 28. La línea celular CTV1 (AML) ha sido descrita por Chen *et al.*, *Gann* 75: 660-664 (1984), y distribuida por DSMZ n° ACC 40.

TABLA 6

Actividad del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea en ratones portadores de tumores K562 (CML)

Formulación	P mg	Dosis mg/kg/inyección	Vía	Administración los días :	Dosis total mg/kg	T/C a los 28 días	Log ₁₀ células muertas (TFS)
DMSO 5% Tween80 10% H ₂ O 85 %	63-80	25	IV/IP	4-11/12-25	550	0 %	4,2 (43% el día 130)

Se entiende por IV/IP una administración por vía intravenosa seguida por una vía intraperitoneal, aquí la transición se realiza entre el día 11 y el día 12. La línea celular K-562 (CML) ha sido descrita por Lozzio *et al.*, *J Natl Cancer Inst* 50: 535 (1973), por Lozzio *et al.*, *Blood* 45: 321 (1975), y distribuida por DSMZ n° ACC 10.

5 **TABLA 7**

Actividad del compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea en ratones portadores de tumores CMLT1 (CML)

Formulación	P mg	Dosis mg/kg/inyección	Vía	Administración los días :	Dosis total mg/kg	T/C a los 22 días	Log ₁₀ células muertas (TFS)
DMSO 5% Tween80 10% H ₂ O 85 %	palpable ~30	20	IV/IP	3-7/10-14; 17-21	300	1 %	1,5 (50% el día 42)

Se entiende por IV/IP una administración por vía intravenosa seguida por una vía intraperitoneal, aquí la transición se realiza entre el día 7 y el día 10. La línea celular CMLT1 (CML) ha sido descrita por Kuriyama *et al.* en *Blood*, 74: 1.989, 1.381-1.387, por Soda *et al.* en *British Journal of Haematology*, 59: 1.985, 671-679 y por Drexler, en *Leukemia Research*, 18: 1994 919-927, y distribuida por la sociedad DSMZ n° ACC 7.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Compuesto N-[2-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-N'-(1,1-dimetiletil)-urea o un hidrato, una sal o un solvato de éste, para su utilización para el tratamiento de las leucemias mieloides, para una administración por vía intra-peritoneal, por vía intravenosa seguida de una administración por vía intra-peritoneal o por vía intravenosa seguida de una administración por vía oral.
- 2.** Compuesto para su utilización según la reivindicación 1, para el tratamiento de las leucemias de tipo AML.
- 3.** Compuesto para su utilización según la reivindicación 2, para una administración por vía intra-peritoneal.
- 4.** Compuesto para su utilización según la reivindicación 2, para una administración por vía intravenosa, seguida de una administración por vía intra-peritoneal.
- 10 **5.** Compuesto para su utilización según la reivindicación 2, para una administración por vía intravenosa, seguida de una administración por vía oral.
- 6.** Compuesto para su utilización según la reivindicación 1, para el tratamiento de las leucemias de tipo CML.
- 7.** Compuesto para su utilización según la reivindicación 6, para una administración por vía intra-peritoneal.
- 15 **8.** Compuesto para su utilización según la reivindicación 6, para una administración por vía intravenosa, seguida de una administración por vía intra-peritoneal.
- 9.** Compuesto para su utilización según la reivindicación 6, para una administración por vía intravenosa, seguida de una administración por vía oral.
- 10.** Compuesto para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que se administra en asociación con uno o varios compuesto(s) de la familia de las antraciclinas.
- 20 **11.** Compuesto para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que se administra en asociación con daunorubicina o en asociación con citosina arabinosida, o bien en asociación con daunorubicina y citosina arabinosida.