

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 900**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/535** (2006.01)  
**A61K 31/65** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10183700 .3**  
96 Fecha de presentación: **03.12.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2305256**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2011**

54 Título: **Compuestos de aril-urea en combinación con otros agentes citostáticos o citotóxicos para tratamiento de cánceres humanos**

30 Prioridad:

**03.12.2001 US 334609 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**28.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**28.12.2012**

73 Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)  
555 White Plains Road  
Tarrytown, NY 10591**

72 Inventor/es:

**CARTER, CHRISTOPHER A.;  
GIBSON, NEIL;  
HIBNER, BARBARA;  
HUMPHREY, RACHEL W.;  
TRAIL, PAMELA;  
VINCENT, PATRICK y  
ZHAI, YIFAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 393 900 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

Compuestos de aril-urea en combinación con otros agentes citostáticos o citotóxicos para tratamiento de cánceres humanos.

### Campo de la Invención

- 5 Esta invención se refiere a compuestos de aril-urea en combinación con gemcitabina y su utilización en el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa raf tales como cáncer de páncreas.

### Antecedentes de la Invención

- El oncogén p21, ras, es un contribuyente principal al desarrollo y la progresión de cánceres humanos sólidos y está mutado en el 30% de todos los cánceres humanos (Bolton et al. *Ann. Re. Med. Chem.* 1994, 29, 165-174; Bos. Cancer Res. 1989, 49, 4682-9). En su forma normal, no mutada, la proteína ras es un elemento fundamental de la cascada de transducción de señales dirigida por receptores de factores de crecimiento en casi todos los tejidos (Avruch et al. *Trends Biochem. Sci.* 1994, 19, 279-83). Bioquímicamente, ras es una proteína GTPasa de fijación de nucleótidos de guanina que cicla entre una forma activada unida a GTP y una forma inactiva unida a GDP. Su actividad endógena como GTPasa está autorregulada estrictamente y está controlada también por otras proteínas reguladoras. La actividad endógena de GTPasa de las mutaciones es reducida. Por tanto, la proteína proporciona señales constitutivas de crecimiento a efectores aguas abajo tales como la enzima quinasa raf. Esto conduce al crecimiento canceroso de las células que llevan estos mutantes (Magnuson et al. *Semin. Cancer Biol.* 1994, 5, 247-53). Se ha demostrado que la inhibición del efecto de ras activo por inhibición del camino de señalización de la quinasa raf por la vía de administración de anticuerpos desactivadores a la quinasa raf o por co-expresión de quinasa raf negativa dominante o MEK dominante negativa, el sustrato de la quinasa raf, conduce a la reversión de las células transformadas al fenotipo de crecimiento normal (véase: Daum et al. *Trends Biochem. Sci.* 1994, 19, 474-80; Friedman et al. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 30105-8; Koci et al. *Nature* 1991, 349, 426-28). Estas referencias han indicado adicionalmente que la inhibición de la expresión de raf por RNA antisentido bloquea la proliferación celular en oncogenes asociados a la membrana. Análogamente, la inhibición de la quinasa raf (por oligodesoxinucleótidos antisentido) se ha correlacionado in vitro e in vivo con la inhibición del crecimiento de una diversidad de tipos de cáncer humanos (Monia et al., *Nat. Med.* 1996, 2, 668-75).

Por consiguiente, los compuestos que pueden actuar como inhibidores de la quinasa raf representan un grupo importante de agentes quimioterapéuticos para utilización en el tratamiento de una diversidad de diferentes tipos de cáncer.

- 30 Iwadate *et al.* (No Shinkei Geka. Neurological Surgery, vol. 21, No. 6, 513, 1993) da a conocer el tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de pulmón por administración intraarterial de nimustina (ACNU) y cisplatino.

WO 00/56331 se refiere a compuestos de aril-urea opcionalmente en combinación con otros compuestos anti-tumorales o anti-cáncer para inhibición de la enzima IMPDH y procesos mediados por IMPDH.

### Sumario de la Invención

- 35 Generalmente, el objeto global de la presente invención es proporcionar agentes citotóxicos tales como gemcitabina en combinación con inhibidores de la quinasa raf compuestos de aril-urea que servirán para (1) proporcionar mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo, (2) hacer posible la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados, (3) hacer posible un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con las quimioterapias de un solo agente y ciertas otras terapias combinadas, (4) hacer posible el tratamiento de un espectro más amplio de tipos diferentes de cáncer en los mamíferos, especialmente los humanos, (5) hacer posible una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados, (6) hacer posible un mayor tiempo de supervivencia entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos estándar de quimioterapia, (7) hacer posible un tiempo más largo para la progresión del tumor, y/o (8) hacer posible resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan satisfactorios como los de los agentes utilizados solos, en comparación con ejemplos conocidos en los cuales otras combinaciones de agentes anticáncer producen efectos antagonistas.

### Breve Descripción de las Figuras

- 50 La Figura 1 muestra la respuesta de xenoinjertos establecidos de tumor de colon humano s.c. DLD-1 al Compuesto A y Camptosar solos y en combinación.

La Figura 2 muestra la respuesta de xenoinjertos establecidos de tumor pancreático humano s.c. MiaPaCa-2 al Compuesto A y Gemzar solos y en combinación.

La Figura 3 muestra la respuesta de xenoinjertos establecidos de tumor NSCLC humano s.c. NCI-H460 al Compuesto A y Navelbine solos y en combinación.

La Figura 4 muestra la respuesta de xenoinjertos establecidos de tumor mamario MX-1 al Compuesto A y DOX solos y en combinación.

La Figura 5 muestra la respuesta de xenoinjertos establecidos de tumor de pulmón no microcítico A549 al Compuesto A y Gefitinib solos y en combinación.

## 5 Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a una combinación que comprende un compuesto de aril-urea con al menos otro agente quimioterapéutico citotóxico, a saber gemcitabina o sales farmacéuticamente aceptables de cualquier componente para el tratamiento de un cáncer de páncreas.

- 10 Se describe una combinación de un agente citotóxico o citostático y (1) un compuesto de aril-urea puenteado sustituido, o (2) un compuesto de aril-urea puenteado sustituido que tiene al menos una estructura puenteada de aril-urea con uno o más sustituyentes en el anillo remoto, o (3) un compuesto de aril-urea puenteado sustituido con  $\gamma$ -carboxiamida, o (4) un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I



en la fórmula I, D es -NH-C(O)-NH-

- 15 A es un resto sustituido de hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: -L-(M-L<sup>1</sup>)<sub>q</sub>, donde L es una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros unida directamente a D, L<sup>1</sup> comprende un resto cíclico sustituido que tiene al menos 5 miembros, M es un grupo formador de puentes que tiene al menos un átomo, q es un número entero de 1 a 3; y cada estructura cíclica de L y L<sup>1</sup> contiene 0-4 miembros del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y

- 20 B es un resto arilo o heteroarilo sustituido o insustituido, hasta tricíclico, que contiene hasta 30 átomos de carbono con al menos una estructura cíclica de 6 miembros unida directamente a D que contiene 0-4 miembros del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde L<sup>1</sup> está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -SO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)R<sub>x</sub> y -C(NR<sub>y</sub>)R<sub>z</sub>,

- 25 R<sub>y</sub> es hidrógeno o un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y opcionalmente halosustituido, hasta per-halo,

R<sub>z</sub> es hidrógeno o un resto basado en carbono de hasta 30 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

- 30 R<sub>x</sub> es R<sub>z</sub> o NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son

a) independientemente hidrógeno,

- 35 un resto basado en carbono de hasta 30 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y sustituido opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno, o

-OSi(R<sub>f</sub>)<sub>3</sub> donde R<sub>f</sub> es hidrógeno o un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y sustituido opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno, o

- 40 b) R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> forman juntos una estructura heterocíclica de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, o una estructura heterocíclica sustituida de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S y O sustituidos con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo o carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno, o

- 45 c) uno de R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es -C(O)-, un grupo alquileo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o un grupo alquileo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido unido al resto L para formar una estructura cíclica con al menos 5 miembros, en donde los sustituyentes del grupo alquileo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido se seleccionan del grupo constituido por sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo, y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

- 50 donde B está sustituido, L está sustituido o L<sup>1</sup> está sustituido adicionalmente, los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hasta per-halo, y W<sub>n</sub>, donde n es 0-3;

donde cada W se selecciona independientemente del grupo constituido por  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{SR}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{Q}-\text{Ar}$ , y restos basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por

5  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{SR}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$  y halógeno hasta per-halo; seleccionándose cada  $\text{R}^7$  independientemente de H o un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con halógeno,

10 en donde Q es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^7)-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-\text{CHX}^a$ ,  $-\text{CX}^a_2-$ ,  $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$  y  $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_m-$ , donde  $m=1-3$ , and  $\text{X}^a$  es halógeno; y

Ar es una estructura aromática de 5 ó 6 miembros que contiene 0-2 miembros seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, que está sustituida opcionalmente con halógeno, hasta per-halo, y sustituida opcionalmente con  $\text{Z}_{n1}$ , en donde  $n1$  es 0 a 3 y cada Z se selecciona independientemente del grupo constituido por  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{SR}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , y un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{SR}^7$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ , y  $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ , siendo  $\text{R}^7$  como se define arriba.

En la fórmula I, grupos hetarilo adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, anillos aromáticos de 5-12 átomos de carbono o sistemas de anillos que contienen 1-3 anillos, al menos uno de los cuales es aromático, en los cuales uno o más, v.g., 1-4 átomos de carbono en uno o más de los anillos pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Cada anillo tiene típicamente 3-7 átomos. Por ejemplo, B puede ser 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 4-triazinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6- pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-2H-tiopiranilo, 2-, 3- o 4-4H-tiopiranilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5- 6- o 7-bencisoxazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benz-1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-isoquinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9- acridinilo, o 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, o fenilo adicionalmente opcionalmente sustituido, 2- o 3-tienilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3-piririlo, 3-pirazolilo, 2-tiazolilo o 5-tiazolilo, etc. Por ejemplo, B puede ser 4-metil-fenilo, 5-metil-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 1-metil-3-piririlo, 1-metil-3-pirazolilo, 5-metil-2-tiazolilo o 5-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilo.

Grupos alquilo adecuados y porciones alquilo de los grupos, v.g., alcoxi, etc., a todo lo largo de esta memoria incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, etc., con inclusión de todos los isómeros de cadena lineal y ramificada tales como isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etc.

Grupos arilo adecuados que no contienen heteroátomos incluyen, por ejemplo, fenilo y 1- y 2-naftilo.

40 El término "cicloalquilo", como se utiliza en esta memoria, se refiere a estructuras cíclicas con o sin sustituyentes alquilo tales que, por ejemplo, " $\text{C}_4$  cicloalquilo" incluye grupos ciclopropilo sustituidos con metilo así como grupos ciclobutilo. El término "cicloalquilo", como se utiliza en esta memoria, incluye también grupos heterocíclicos saturados.

45 Grupos halógeno adecuados incluyen F, Cl, Br, y/o I, siendo posible desde una hasta per-sustitución (es decir, todos los átomos H de un grupo reemplazados por un átomo de halógeno), donde un grupo alquilo está sustituido con halógeno, siendo también posible sustitución mixta de tipos de átomos de halógeno en un resto dado.

50 La invención se refiere también a una preparación farmacéutica que comprende (1) cantidades de (a) un compuesto de aril-urea, a saber el Compuesto A (definido más adelante) y (b) al menos otro agente citotóxico, a saber gemcitabina en cantidades que son conjuntamente eficaces para tratar un cáncer de páncreas, en donde cualquier componente (a) o (b) puede estar presente también en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable si está presente al menos un grupo formador de sal, con (2) una o más moléculas portadoras farmacéuticamente aceptables.

55 La invención se refiere también al tratamiento de un cáncer de páncreas por administración de un compuesto de aril-urea que está direccionado a la quinasa raf y al menos otro agente quimioterapéutico que es gemcitabina. El compuesto de aril-urea y gemcitabina se administran a un mamífero en cantidades que juntas, son terapéuticamente eficaces contra las enfermedades proliferativas, v.g. los cánceres de páncreas. Así pues, el compuesto de aril-urea

es eficaz para cánceres mediados por la quinasa raf. Sin embargo, estos compuestos son eficaces también para cánceres no mediados por la quinasa raf.

En una realización preferida, el agente citotóxico de la presente invención incluye gemcitabina.

5 En una realización preferida, la presente invención proporciona tratamiento de un cáncer de páncreas en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con un agente quimioterapéutico citotóxico que es gemcitabina.

En otra realización preferida, se da a conocer la administración de agentes quimioterapéuticos, con inclusión de los compuestos de aril-urea y los agentes citotóxicos al paciente por suministro oral o por inyección o infusión intravenosa.

10 En otra realización preferida, la composición que comprende el compuesto de aril-urea o el agente citotóxico puede administrarse a un paciente en la forma de una tableta, un líquido, un gel tópico, un inhalador o en la forma de una composición de liberación sostenida.

15 En una realización de la invención, el compuesto de aril-urea puede administrarse simultáneamente con un agente citotóxico a un paciente con cáncer, en la misma formulación o, más típicamente, en formulaciones separadas y, a menudo, utilizando vías de administración diferentes. La administración puede administrarse también secuencialmente, en cualquier orden.

20 En una realización preferida, el compuesto de aril-urea puede administrarse en tándem con el agente citotóxico, en donde el compuesto de aril-urea puede administrarse a un paciente una sola vez o más veces al día durante hasta 28 días consecutivos con la administración concurrente o intermitente de un agente citotóxico o citostático a lo largo del mismo periodo de tiempo total.

En otra realización preferida de la invención, el compuesto de aril-urea puede administrarse a un paciente a una dosis oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, o parenteral que puede oscilar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total.

25 En otra realización preferida, el agente citotóxico puede administrarse a un paciente a una dosis intravenosa, intramuscular, subcutánea o parenteral que puede oscilar desde aproximadamente 0,1 mg a 300 mg/kg de peso corporal del paciente.

30 El compuesto de aril-urea es una sal de N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea. La síntesis escalable del compuesto de aril-urea se describe en *Organic Process Research and Development* (2002), vol. 6, núm. #6, 777-781, y la solicitud de patente nº de serie 09/948.915, también en tramitación, presentada el 10 de septiembre de 2001, que se incorpora en esta memoria por referencia.

35 Adicionalmente, la invención se refiere a la inhibición de la proliferación de células de cáncer que comprende poner en contacto las células de cáncer con una preparación o producto farmacéutico de la invención, especialmente un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa que comprende poner en contacto un individuo, células o tejidos o un fluido corporal de dicho individuo sospechoso de padecer un cáncer con una composición farmacéutica o producto de esta invención.

Esta invención se refiere también a composiciones que contienen a la vez el compuesto de aril-urea y el otro u otros agentes citotóxicos, en las cantidades de esta invención. Adicionalmente se describen kits que comprenden dosis separadas de los dos agentes quimioterapéuticos mencionados en envases separados. Las combinaciones de la invención pueden formarse también in vivo, v.g., en el cuerpo de un paciente.

40 El término "citotóxico" se refiere a un agente que puede administrarse para destruir o eliminar una célula de cáncer. El término "citostático" se refiere a un agente que puede administrarse para refrenar la proliferación del tumor en lugar de inducir la citorreducción citotóxica produciendo una eliminación de la célula de cáncer de la producción total de células viables del paciente. El agente quimioterapéutico descrito en esta memoria, v.g. gemcitabina, está considerado como un agente citotóxico. Los agentes citotóxicos han alcanzado un utilización muy extendido como  
45 agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, y son bien conocidos.

Gemcitabina se vende bajo el nombre comercial Gemzar® (Eli Lilly & Co., Indianápolis, IN). Gemzar es un antimetabolito afín a la citarabina. Gemzar® está indicado para pacientes tratados previamente con 5-fluorouracilo. Gemzar® es un análogo de pirimidina que tiene un campo de actividad amplio contra tumores sólidos que incluyen, pero sin carácter limitante, carcinomas de mama, ovario, páncreas, y pulmón. Se cree que se incorpora en el DNA  
50 de las células de cáncer de crecimiento rápido, afectando a la replicación. Gemzar® es un análogo de nucleósido que interrumpe la síntesis del DNA en las células que se encuentran en fase S y bloquea la progresión de las células a través del límite de fases G1/S. Se cree que gemcitabina.HCl es metabolizada por las nucleósido-quinazas a formas activas difosfato y trifosfato que inhiben la ribonucleotido-reductasa y que compite con CTP para incorporación en el DNA, respectivamente. Gemzar® se administra por inyección intravenosa (i.v.) o por otra infusión apropiada.  
55

Estos y otros agentes citotóxicos/citostáticos pueden administrarse en las formulaciones y regímenes convencionales en los cuales se conocen para utilización solos.

5 El compuesto de aril-urea puede inhibir la enzima quinasa raf. Adicionalmente, estos compuestos pueden inhibir la señalización de receptores de factores de crecimiento. Estos compuestos han sido descritos previamente en la solicitud de patente nº de serie 09/425.228, presentada el 26 de octubre de 1999, que se incorpora en su totalidad en esta memoria por referencia.

10 Los compuestos de aril-urea pueden administrarse por vías oral, dérmica, parenteral, por inyección, por inhalación o spray, por vía sublingual, rectal o vaginal en formulaciones de unidades de dosificación. El término 'administración por inyección' incluye inyecciones intravenosas, intraarticulares, intramusculares, subcutáneas y parenterales, así como el utilización de técnicas de infusión. La administración dérmica puede incluir aplicación tópica o administración transdérmica. Uno o más compuestos pueden estar presentes en asociación con uno o más portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables y, si se desea, otros ingredientes activos.

15 Las composiciones destinadas a utilización oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por diluyentes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones agradables al paladar. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; y agentes aglomerantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden carecer de recubrimiento o pueden estar recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y hacer posible con ello una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos compuestos pueden prepararse también en forma sólida, de liberación rápida.

Las formulaciones para utilización oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las cuales el ingrediente activo está mezclado con agua o en un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de parafina o aceite de oliva.

30 También pueden utilizarse suspensiones acuosas que contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido existente naturalmente, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo poli(estearato de oxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol tales como monooleato de polioxietilen-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilen-sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de etilo o de *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

45 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ilustran por los ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

50 Los compuestos pueden encontrarse también en la forma de formulaciones líquidas no acuosas, v.g., suspensiones en aceite que pueden estar formuladas por suspensión de los ingredientes activos en polietilenglicol, un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de cacahuete, o en un aceite mineral tal como aceite de parafina. Las suspensiones en aceite pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse también agentes edulcorantes tales como los arriba indicados y agentes saborizantes para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones pueden conservarse por adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

55 Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse también en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo aceite de parafina o mixturas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas existentes naturalmente, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos existentes naturalmente, por ejemplo haba de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por

ejemplo monooleato de polioxietilen-sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos se pueden administrar también en la forma de supositorios para administración rectal o vaginal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse por mezcla del fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a las temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal o temperatura vaginal y por consiguiente fundirá en el recto o la vagina para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos se pueden administrar también por vía transdérmica utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO94/04157, 3Mar94). Por ejemplo, una solución o suspensión de un compuesto de aril-urea en un disolvente volátil adecuado que contiene opcionalmente agentes mejoradores de la penetración puede combinarse con aditivos adicionales conocidos por los expertos en la técnica, tales como materiales de matriz y bactericidas. Después de la esterilización, la mixtura resultante puede formularse en formas de dosificación siguiendo procedimientos conocidos. Adicionalmente, por tratamiento con agentes emulsionantes y agua, una solución o suspensión de un compuesto de aril-urea puede formularse en una loción o pomada.

Disolventes adecuados para procesamiento de sistemas de suministro transdérmico son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen dimetilsulfóxido, alcohol inferiores tales como etanol o alcohol isopropílico, cetonas inferiores tales como acetona, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores tales como acetato de etilo, éteres polares tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos inferiores tales como hexano, ciclohexano o benceno, o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoroetano, o triclorofluoroetano. Disolventes adecuados pueden incluir también mixturas de una o más materiales seleccionados de alcoholes inferiores, cetonas inferiores, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores, éteres polares, hidrocarburos inferiores, e hidrocarburos halogenados.

Los materiales mejoradores de la penetración adecuados para sistemas de suministro transdérmico son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, monohidroxi- o polihidroxi-alcoholes tales como etanol, propilenglicol o alcohol bencílico, alcoholes grasos C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> saturados o insaturados, tales como alcohol laurílico o alcohol cetílico, ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos tales como metil-, etil-, propil-, isopropil-, n-butil-, sec-butil-, isobutil-, terc-butil- o monogliceril-ésteres de ácido acético, ácido caprónico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, o ácido palmítico, o diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos tales como adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, sebacato de diisopropilo, maleato de diisopropilo, o fumarato de diisopropilo. Agentes mejoradores de la penetración adicionales incluyen derivados de fosfatidilo tales como lecitina o cefalina, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres tales como dimetil-isosorbida y monoetil-éter de dietilenglicol. Formulaciones mejoradoras de la penetración adecuadas pueden incluir también mixturas de uno o más materiales seleccionados de monohidroxi- o polihidroxi-alcoholes, alcoholes grasos C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> saturados o insaturados, ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos, diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos, derivados de fosfatidilo, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres.

Materiales aglomerantes adecuados para sistemas de suministro transdérmico son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen poliacrilatos, siliconas, poliuretanos, polímeros de bloques, copolímeros estireno-butadieno, y cauchos naturales y sintéticos. Éteres de celulosa, polietilenos derivatizados, y silicatos pueden utilizarse también como componentes de la matriz. Pueden añadirse aditivos adicionales, tales como resinas o aceites viscosos para aumentar la viscosidad de la matriz.

Se describen también kits para tratamiento de cánceres de mamíferos. Tales kits pueden utilizarse para tratar un paciente con un cáncer estimulado por la quinasa raf así como cánceres no estimulados por la quinasa raf. El kit puede comprender una formulación farmacéutica simple que contenga un compuesto de aril-urea y un agente citotóxico o citostático. Alternativamente, el kit puede comprender un compuesto de aril-urea y un agente citotóxico o citostático en formulaciones separadas. El kit puede incluir también instrucciones relativas al modo de administrar los compuestos a un paciente con cáncer que se encuentra en necesidad de tratamiento. El kit puede utilizarse para tratar cáncer de páncreas.

Será apreciado por los expertos en la técnica que el método particular de administración dependerá de una diversidad de factores, todos los cuales se consideran rutinariamente cuando se administran agentes terapéuticos. Se comprenderá también, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente dado dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad del paciente, el peso corporal del paciente, el estado general de salud del paciente, el sexo del paciente, la dieta del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción, las combinaciones de fármacos, y la

gravedad de la afección sometida a terapia. Será apreciado adicionalmente por un experto en la técnica que la evolución óptima del tratamiento, es decir, el modo de tratamiento y el número diario de dosis de un compuesto de aril-urea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada durante un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica utilizando tests de tratamiento convencionales.

- 5 La utilidad de una combinación de un compuesto de aril-urea con un agente citotóxico es mejor de lo que podría haberse esperado por el conocimiento convencional de los efectos de utilización de cualquier agente anticáncer aisladamente considerado. Por ejemplo, la terapia de combinación de un compuesto de aril-urea con el agente citotóxico gemcitabina ha producido al menos una eficacia antitumoral aditiva comparada con la producida por la administración del compuesto de aril-urea o el agente citotóxico administrados solos. Generalmente, el utilización de  
10 agentes citotóxicos en combinación con compuestos de aril-urea inhibidores de la quinasa raf servirá para (1) producir mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de un agente quimioterapéutico solo, (2) hacer posible la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados, (3) hacer posible un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas resultantes de las mayores dosis de  
15 quimioterapias simples y ciertas otras terapias combinadas, (4) hacer posible el tratamiento de un espectro más amplio de tipos diferentes de cáncer en los mamíferos, especialmente los humanos, (5) hacer posible una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados, (6) hacer posible un mayor tiempo de supervivencia entre los pacientes tratados comparados con los tratamientos de quimioterapia estándar, (7) hacer posible un tiempo más largo para la progresión del tumor, y/o (8) hacer posible resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan satisfactorios como los de los agentes utilizados aisladamente, comparados con casos conocidos en los cuales otras  
20 combinaciones de agentes anticáncer producen efectos antagonistas.

El compuesto de aril-urea puede administrarse a un paciente a una dosis que puede oscilar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total. La dosis diaria para administración oral será preferiblemente de 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal total. La dosis diaria para administración por inyección que  
25 incluye inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral así como técnicas de infusión será preferiblemente de 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal será preferiblemente de 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica será preferiblemente 0,1 a 300 mg administrada entre 1 y 4 veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente la requerida para mantener una dosis diaria de 1 a 300 mg/kg. Para todas las rutas de  
30 administración arriba mencionadas, la dosificación preferida es 0,1 a 300 mg/kg. El régimen de dosificación diaria por inhalación será preferiblemente de 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal total.

El agente citotóxico puede administrarse a un paciente a una dosis que puede oscilar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total. Asimismo, los agentes pueden administrarse también en las cantidades convencionales utilizadas rutinariamente en la quimioterapia del cáncer.

- 35 Tanto para el compuesto de aril-urea como para el agente citotóxico, la dosis administrada del compuesto puede modificarse dependiendo de cualesquiera resultados superiores o inesperados que puedan obtenerse como se determina rutinariamente con esta invención.

El compuesto de aril-urea se puede administrar por vías oral, tópica, parenteral, rectal, por inhalación, y por inyección. La administración por inyección incluye técnicas de administración intravenosa, intramuscular,  
40 subcutánea, y parenteral así como técnicas de infusión. El compuesto de aril-urea puede estar presente en asociación con uno o más portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables y, si se desea, otros ingredientes activos. La ruta de administración preferida para el compuesto de aril-urea es la administración oral.

El agente citotóxico puede administrarse a un paciente por vías oral, tópica, parenteral, rectal, por inhalación, y por inyección. La administración por inyección incluye técnicas intravenosa, intramuscular, subcutánea, y parenteral así  
45 como técnicas de infusión. Los agentes pueden administrarse por cualquiera de las rutas convencionales de administración para estos compuestos. La ruta de administración preferida para los agentes citotóxicos/citostáticos utilizando esta invención es típicamente por inyección, que es la misma ruta de administración utilizada para el agente solo. Cualquiera de los agentes citotóxicos puede administrarse en combinación con un compuesto de aril-urea por cualquiera de las rutas de administración mencionadas.

50 Para administración del compuesto de aril-urea y el agente citotóxico, por cualquiera de las rutas de administración expuestas en esta memoria, el compuesto de aril-urea puede administrarse simultáneamente con el agente citotóxico o citostático. Esto puede hacerse por administración de una sola formulación que contiene a la vez el compuesto de aril-urea y el agente citotóxico, o por administración a un paciente del compuesto de aril-urea y los agentes citotóxicos en formulaciones independientes al mismo tiempo.

55 Alternativamente, el compuesto de aril-urea se puede administrar en tándem con el agente citotóxico. El compuesto de aril-urea puede administrarse antes del agente citotóxico. Por ejemplo, el compuesto de aril-urea se puede administrar una o más veces al día hasta 28 días consecutivos seguido por la administración del agente citotóxico. Asimismo, el agente citotóxico se puede administrar en primer lugar seguido por la administración del compuesto de aril-urea. La elección de la administración secuencial del compuesto de aril-urea con relación al agente citotóxico

puede variar para agentes diferentes. Asimismo, el agente citotóxico se puede administrar utilizando cualquier régimen que se utilice convencionalmente para estos agentes.

En otro régimen de administración, el compuesto de aril-urea y el agente citotóxico pueden administrarse una o más veces al día durante el día de administración.

- 5 Cualquiera de las rutas y regímenes de administración puede modificarse dependiendo de cualesquiera resultados superiores o inesperados que puedan obtenerse como se determina rutinariamente con esta invención.

10 Sin elaboración ulterior, se cree que un experto en la técnica puede, valiéndose de la descripción que antecede, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Las realizaciones específicas preferidas que siguen deben interpretarse, por tanto, como meramente ilustrativas, y no como limitantes del resto de la descripción en modo alguno cualquiera que sea éste.

En lo que antecede y en los ejemplos siguientes, todas las temperaturas se expresan sin corregir en grados Celsius, y todas las partes y porcentajes se expresan en peso, a no ser que se indique otra cosa.

- 15 Para los propósitos de los experimentos descritos en esta memoria en los Ejemplos, el compuesto de aril-urea (Compuesto A) es una sal tosilato de N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea.

## EJEMPLOS

### *Animales*

- 20 Se utilizaron ratones hembra Ncr *nu/nu* (Taconic Farms, Germantown, NY) para todos los estudios *in vivo* que implicaban los modelos de tumor DLD-1 y NCI-H460. Se utilizaron ratones hembra CB-17 SCID (Taconic Farms, Germantown, NY) para los estudios que implicaban el modelo de tumor Mia-PaCa-2. Los ratones se alojaron y mantuvieron en el Departamento de Medicina Comparativa en Bayer Corporation, West Haven CT de acuerdo con las directrices de Bayer IACUC, Estatales y Federales para el tratamiento humano y el cuidado de los animales de laboratorio. Los ratones recibieron alimento y agua *ad libitum*.

### *Compuestos*

- 25 En todos los estudios se utilizó el Compuesto A (lote 9910071). El Compuesto A es un polvo seco con un color que va desde blanco a marfil o amarillo claro. El Compuesto A se guardó en la oscuridad hasta su utilización.

Camptosar® (números de lote 00FDY y 27FMR) fue fabricado por Pharmacia-Upjohn y se suministró como una solución de 20 mg/ml. El mismo se guardó a la temperatura ambiente como se indicaba en el prospecto del paquete.

- 30 Gemzar® (Gemcitabina.HCl) fue fabricado por Eli Lilly & Company y fue suministrado como un polvo seco. El mismo se guardó a la temperatura ambiente como se indicaba en el prospecto del paquete.

Navelbine® (tartrato de vinorelbina) fue fabricado por Glaxo Wellcome, y se recibió como una solución de 10 mg/ml. Se guardó a 4°C como se indicaba en el paquete.

DOX (Doxorrubicina.HCl) fue fabricado por Bedford Laboratories (Lote 110033) y fue suministrado como un polvo liofilizado rojo/naranja. El mismo se guardó a 4°C y se protegió contra la luz.

- 35 Gefitinib (ZD1839) (4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina fue sintetizado por Albany Medical Research (Syracuse, NY). ZD1839 se guardó en la oscuridad a la temperatura ambiente hasta su utilización.

### *Vehículos*

- 40 Cremophor EL/Etanol (50:50) (Sigma Cremophor EL Cat. #C-5135; 500 g, 95% alcohol etílico), se preparó como una solución stock, se envolvió con lámina de aluminio, y se guardó a la temperatura ambiente. El Compuesto A se formuló al cuádruple (4X) de la dosis máxima en esta solución Cremophor EL/etanol (50:50). Esta solución stock 4X se preparó de nuevo cada 3 días. Las soluciones de dosificación finales se prepararon el día de utilización por dilución a 1X con agua destilada cribada de endotoxinas (GIBCO, Cat. #15230-147) y se mezcló por agitación vortical inmediatamente antes de la dosificación. Se prepararon dosis menores por dilución de la solución 1X con Cremophor EL/etanol/agua (12,5:12,5:75). El vehículo para Camptosar® y Gemzar® era solución salina al 0,9%, y el  
45 vehículo para Navelbine® era D5W. Todos los vehículos y soluciones de compuesto se guardaron a la temperatura ambiente y se envolvieron en papel metalizado.

### *Líneas Tumoraes*

- 50 El carcinoma de colon humano DLD-1 y el carcinoma pancreático humano MiaPaCa se obtuvieron del Depósito de la American Type Tissue Culture Collection. El tumor mamario humano MX-1 se obtuvo de American Type Tissue Culture Collection de tumores NCI. Los tumores se mantuvieron como una pasada seriada *in vivo* de fragmentos s.c.

(3 x 3 mm) implantados en la ijada utilizando un trocar de calibre 12. Se inició una nueva generación del pase cada tres o cuatro semanas.

Las líneas de carcinoma de pulmón humano no microcítico NCI-H460 y A549 se obtuvieron del Depósito de la American Type Tissue Culture Collection. Las células NCI-H460 se mantuvieron y se sometieron a pases *in vitro* utilizando DMEM (Gibco Cat. #11995-065: 500 ml) suplementadas con 10% de suero bovino fetal desactivado por calentamiento (JRH Biosciences Cat. #12106-500M), L-glutamina 2 mM (Gibco Cat. #25030-81), tampón HEPES 10 mM (Gibco Cat. #15630-080) y penicilina-estreptomina (Gibco Cat. #15140-122:5 ml/50 ml DMEM). Las células A549 se mantuvieron y se sometieron a pases utilizando medio RPMI 1640 (Gibco Cat. #11875-085: 1000 ml) suplementado con 10% de suero bovino fetal desactivado por calentamiento (JRH Biosciences Cat. #12106-500 M).  
 10 Todas las células se mantuvieron a 37°C y 5% CO<sub>2</sub> en una incubadora Fisher Scientific 610 de CO<sub>2</sub>.

#### *Experimentos de Xenoinjertos de Tumor*

Se implantaron s.c. ratones hembra con fragmentos de tumor DLD-1, MX-1 o Mia-PaCa-2 a partir de un pase *in vivo*. Los estudios con las células NCI-H460 y A549 se iniciaron por recogida de las células a partir de un cultivo *in vitro* por adición de tripsina-EDTA (Gibco Cat. #25200-056) durante 2 minutos seguido por centrifugación de las células en un pelet y resuspensión en HBSS (Gibco Cat. #14025-092) hasta un conteo final de células de 3-5 x 10<sup>7</sup> células viables/ml. Un volumen de 0,1 ml de la suspensión de células se inyectó por vía s.c. en el ijar derecho de cada ratón. Todo el tratamiento se inició cuando todos los ratones del experimento habían establecido tumores de tamaño comprendido entre 100 y 150 mg. El estado general de salud se monitorizó y se registró diariamente la mortalidad. Las dimensiones de los tumores y los pesos corporales se registraron dos veces por semana a partir del primer día del tratamiento. Los animales se sometieron a eutanasia de acuerdo con las directrices de Bayer IACUC. Los tratamientos que producían más de 20% de letalidad y/o 20% de pérdida de peso corporal neta se consideraron 'tóxicos'.  
 15  
 20

Los pesos de tumores se calcularon utilizando la ecuación  $(l \times w^2)/2$ , donde *l* y *w* se refieren a las dimensiones máxima y mínima recogidas en cada medida. En cada experimento, se seleccionó un punto final de evaluación de tal modo que el tiempo mediano para que los tumores en el grupo de control alcanzaran dicho tamaño fuese ligeramente mayor que la duración del tratamiento. Se midió la eficacia antitumoral como la incidencia de regresiones completas (CR) definidas como tumores que se reducen hasta por debajo del límite de medición (3 mm) tanto en longitud como en anchura, definiéndose las regresiones parciales (PR) como tumores que se reducen en más de 50% pero menos de 100% de su tamaño inicial, y la supresión de crecimiento tumoral en porcentaje (% TGS). La TGS se calcula por la ecuación  $[(T-C)/C] \times 100$ , donde T y C representan los tiempos para que los tumores medianos en los grupos tratado (T) y de control sin tratar (C), respectivamente, alcancen el tamaño de evaluación para dicho experimento.  
 25  
 30

#### **Resultados**

##### *Combinación de Compuesto A y Agentes Citotóxicos/Citostáticos*

La terapia de combinación más intensa anticipada en el desarrollo clínico del Compuesto A para el tratamiento del cáncer implicaría la administración diaria de Compuesto A administrado a todo lo largo del periodo de tiempo que abarca la administración intermitente de agentes citotóxicos/citostáticos tales como v.g. Camptosar®, Gemzar®, Navelbine® o DOX que constituyen la práctica clínica corriente con cada uno de estos agentes. Con objeto de explorar las interacciones potenciales de estos agentes, se modelizó este protocolo clínico anticipado en el modelo preclínico de los autores de la invención por superposición de los protocolos de los agentes individuales (qd x 9 para el Compuesto A y q4d x 3 para Camptosar®, Gemzar®, Navelbine®, o DOX), comenzando ambas terapias en cada experimento el mismo día. Un protocolo alternativo de quimioterapia de combinación podría consistir en la administración diaria de Compuesto A a todo lo largo del periodo de tiempo que abarca en la administración continua de agentes citostáticos tales como Iressa®. Con objeto de explorar las interacciones potenciales de estos agentes, se estableció el modelo preclínico por superposición de los protocolos de los agentes individuales (qd x 9 ó 10 tanto para el Compuesto A como para Iressa®). Estos protocolos se denominan 'Terapia Concurrente'. Cada estudio consistía en un grupo de control sin tratar de 10-20 animales y grupos tratados de 10 ratones por grupo.  
 35  
 40  
 45

##### Ejemplo Comparativo 1

En el primer estudio, se administró Camptosar® i.p. 40 mg/kg/dosis. El Compuesto A se administró p.o. según un protocolo qd x 9 a 80 mg/kg/dosis. Todo el tratamiento se inició el día 7 después del implante cuando todos los animales tenían xenoinjertos establecidos del tumor de colon humano DLD-1 con un promedio de 108 mg de tamaño. Los tumores de control crecían progresivamente en todos los animales con un tiempo medio de duplicación de 4,4 días. El punto final de evaluación utilizado para calcular los parámetros de retardo del crecimiento fue el tiempo hasta tres duplicaciones de peso. El tiempo mediano para que los tumores del grupo de control sin tratar alcanzaran dicho tamaño era 10,4 días.  
 50  
 55

El Camptosar® era bien tolerado como agente aislado con pérdida mínima de peso y sin letalidad alguna. El nivel de dosis de 40 mg/kg producía una TGS de 71% sin regresión completa o parcial alguna del tumor.

El Compuesto A era también bien tolerado como agente aislado sin producir pérdida de peso significativa alguna y sin letalidad alguna a 80 mg/kg/dosis. El Compuesto A producía una TGS de 100%.

5 No se registraba aumento alguno de pérdida de peso ni letalidad alguna asociada con la combinación de Camptosar® con Compuesto A. La eficacia antitumoral de la terapia concurrente era al menos aditiva, produciendo una TGS de 229%. Ésta estaba asociada con 3 PR's.

#### Ejemplo 2.

10 El segundo estudio evaluó Gemzar®, administrada i.p. a 120 mg/kg/dosis con arreglo a un protocolo q4d x 3 y Compuesto A, administrado p.o. según un protocolo qd x 9 a 40 mg/kg/dosis. Todo el tratamiento se inició el día 7 después del implante, cuando todos los animales tenían xenoinjertos pequeños pero establecidos de tumor de páncreas humano MiaPaCa que promediaban 108 miligramos de tamaño. Los tumores de control crecían progresivamente en todos los animales con un tiempo medio de duplicación de 4,1 días. El punto final de la evaluación utilizado para calcular los parámetros de retardo del crecimiento fue el tiempo hasta dos duplicaciones de masa. El tiempo mediado para que los tumores del grupo de control sin tratar alcanzaran dicho tamaño fue 5,8 días.

15 Gemzar® era bien tolerado como agente simple sin pérdida de peso alguna y sin letalidad. Este nivel de dosis producía una TGS de 145% sin regresión alguna completa o parcial del tumor. El Compuesto A era también bien tolerado como agente único, sin producir pérdida de peso significativa alguna ni letalidad al nivel de dosis de 80 mg/kg. El Compuesto A producía TGS de 112%. No había aumento alguno de pérdida de peso ni letalidad alguna asociada con la combinación de Gemzar® con Compuesto A. La eficacia anti-tumoral de la terapia concurrente de 20 120 mg/kg Gemzar® y 40 mg/kg Compuesto A era al menos aditiva, produciendo una TGS de 222%. Ésta estaba asociada con 2 PR's.

#### Ejemplo Comparativo 3

25 El tercer ejemplo demuestra el efecto de la combinación de Compuesto A, administrado por vía oral con arreglo a un protocolo qd x 9 a 40 mg/kg/dosis y Navelbine®, administrado por vía intravenosa con arreglo a un protocolo de q4d x 3 a 6,7 mg/kg/dosis. Todo el tratamiento se inició el día 6 después del implante cuando todos los animales tenían xenoinjertos pequeños pero establecidos de tumor de pulmón humano NCI-H460 no microcítico, que promediaban 100 mg de tamaño. Los tumores de control crecían progresivamente en todos los animales con un tiempo medio de duplicación de 3,1 días. El punto final de la evaluación utilizado para calcular los parámetros de retardo del crecimiento era el tiempo hasta 3 duplicaciones de masa. El tiempo mediano para que los tumores en el grupo de control sin tratamiento alcanzaran su tamaño era 7,4 días. El nivel de dosis de 6,7 mg/kg de Navelbine® era una 30 dosis tolerada máxima aproximada que producía un promedio de 19% de pérdida de peso durante el periodo de tratamiento como agente único. Esto estaba asociado con una TGS de 32%. El Compuesto A era bien tolerado, sin pérdida de peso significativa alguna, y producía una TGS de 104%. La combinación de estos tratamientos era bien tolerada, sin letalidad alguna y con una pérdida de peso media de 14% (menos de la producida por Navelbina sola). La eficacia antitumoral de esta combinación era también aproximadamente aditiva, con una TGS de 133%.

#### Ejemplo Comparativo 4

35 El cuarto ejemplo demuestra el efecto de la combinación de Compuesto A, administrado por vía oral con arreglo a un protocolo qd x 9 a 40 mg/kg/dosis y DOX, administrado por vía intravenosa con arreglo a un protocolo q4d x 3 a 4 mg/kg/dosis. Todos los tratamientos se iniciaron el día 6 después del implante cuando todos los animales tenían tumores pequeños pero establecidos que promediaban 66 mg de tamaño. Los tumores de control crecían 40 progresivamente en todos los animales con un tiempo medio de duplicación de 3,7 días. El punto final de la evaluación utilizado para calcular los parámetros de retardo del crecimiento era el tiempo hasta 4 duplicaciones de masa. El tiempo mediano para que los tumores del grupo de control sin tratar alcanzaran su tamaño era 14,5 días. El nivel de dosis de 4 mg/kg de DOX era bien tolerado, produciendo una pérdida de peso media de 5% durante el periodo de tratamiento como agente único. Esto estaba asociado con una TGS de 43%. El Compuesto A era bien 45 tolerado sin pérdida de peso significativa alguna y producía una TGS de 46%. La combinación de estos tratamientos se toleraba sin letalidad alguna y con una pérdida media de peso de 12%. La eficacia antitumoral de esta combinación era también aproximadamente aditiva, con una TGS de 132%.

#### Ejemplo Comparativo 5

50 El quinto ejemplo demuestra el efecto de la combinación de Compuesto A, administrado por vía oral con arreglo a un protocolo de qd x 9 a 80 mg/kg/dosis y Gefitinib (Iressa®), administrado por vía oral según un protocolo de qd x 9 a 150 mg/kg/dosis. Todo el tratamiento se inició el día 15 después del implante cuando todos los animales tenían xenoinjertos de tumor de pulmón humano no microcítico pequeño pero establecido A549 que promediaban 110 mg de tamaño. Los tumores de control crecían progresivamente en todos los animales con un tiempo medio de duplicación de 10,5 días. El punto final de evaluación utilizado para calcular los parámetros de retardo del 55 crecimiento era el tiempo hasta una duplicación de masa.

El nivel de dosis de 150 mg/kg de Iressa® era bien tolerado sin producir pérdida de peso alguna y sin letalidad alguna durante el periodo de tratamiento como agente único. Este tratamiento estaba asociado con una TS de 101%

y 1 PR. El Compuesto A era también bien tolerado como agente único sin pérdida de peso ni letalidad alguna, y producía una TGS de 218% con 1 CR y 2 PRs. La combinación de estos tratamientos era tolerada con una sola muerte inespecífica de 10 ratones y una pérdida de peso media de 10%. La eficacia antitumoral de esta combinación era aproximadamente aditiva con una TGS de 314%. Este tratamiento producía también 6 CR's y 3 PR's.

5 Los puntos siguientes se describieron originalmente pero no forman parte de la presente invención.

1. Una composición que comprende un compuesto de aril-urea y (a) un agente citotóxico o (b) un agente citostático o una sal farmacéuticamente aceptable de (a) o (b).

2. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho compuesto de aril-urea es un inhibidor de la quinasa raf.

10 3. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho compuesto de aril-urea es un compuesto de aril-urea puenteado sustituido o un compuesto de aril-urea puenteado sustituido que tiene al menos una estructura de aril-urea con un sustituyente en el anillo remoto o un compuesto de aril-urea puenteado sustituido con  $\gamma$ -carboxiamida o un compuesto de fórmula I:



15 en la fórmula I, D es  $-NH-C(O)-NH-$ ,

A es un resto sustituido de hasta 40 átomos de carbono de la fórmula:  $-L-(M-L^1)_q$ , donde L es una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros unida directamente a D,  $L^1$  comprende un resto cíclico sustituido que tiene al menos 5 miembros, M es un grupo formador de puentes que tiene al menos un átomo, q es un número entero de 1 a 3; y cada estructura cíclica de L y  $L^1$  contiene 0-4 miembros del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y

20 B es un resto arilo o heteroarilo sustituido o insustituido, hasta tricíclico, de hasta 30 átomos de carbono con al menos una estructura cíclica de 6 miembros unida directamente a D que contiene 0-4 miembros del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde  $L^1$  está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por  $-SO_2R_x$ ,  $-C(O)R_x$  y  $-C(NR_y)R_z$ ,

25  $R_y$  es hidrógeno o un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y opcionalmente halosustituido, hasta per-halo,

30  $R_z$  es hidrógeno o un resto basado en carbono de hasta 30 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y sustituido opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

$R_x$  es  $R_z$  o  $NR_aR_b$ , donde  $R_a$  y  $R_b$  son

a) independientemente hidrógeno,

35 un resto basado en carbono de hasta 30 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno, o

40  $-OSi(R_i)_3$  donde  $R_i$  es hidrógeno o un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno; o

45 b)  $R_a$  y  $R_b$  forman juntos una estructura heterocíclica de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, o una estructura heterocíclica sustituida de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S y O sustituida con sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo o carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno; o

50 c) uno de  $R_a$  o  $R_b$  es  $-C(O)-$ , un grupo alquileo  $C_1-C_5$  divalente o un grupo alquileo  $C_1-C_5$  divalente unido al resto L para formar una estructura cíclica con al menos 5 miembros, en donde los sustituyentes del grupo alquileo  $C_1-C_5$  divalente sustituido se seleccionan del grupo constituido por sustituyentes basados en halógeno, hidroxilo, y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

donde B está sustituido, L está sustituido o L<sup>1</sup> está sustituido adicionalmente, los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hasta per-halo, y W<sub>n</sub>, donde n es 0-3;

5 en donde cada W se selecciona independientemente del grupo constituido por -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -Q-Ar, y restos basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O sustituidos  
10 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, y halógeno hasta per-halo; estando seleccionado cada R<sup>7</sup> independientemente de H o un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con halógeno,

en donde Q es -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>-</sup>, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- CHX<sup>a</sup>-, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, donde m= 1-3, and X<sup>a</sup> es halógeno; y

15 Ar es una estructura aromática de 5 ó 6 miembros que contiene 0-2 miembros seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, que está sustituido opcionalmente con halógeno, hasta per-halo, y sustituido opcionalmente con Z<sub>n1</sub>, en donde n1 es 0 a 3 y cada Z se selecciona independientemente del grupo  
20 constituido por -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, y un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, y -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, siendo R<sup>7</sup> como se ha definido anteriormente.

4. La composición de acuerdo con el punto 3, en la cual B es 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 4-triazinilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-2H-tiopirano, 2-, 3- o 4-4H-tiopirano, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5- 6- o 7-bencisoxazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benz-1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- isoquinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, o 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, o fenilo adicionalmente opcionalmente sustituido, 2- o 3-tienilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3-pirrilo, 3-pirazolilo, 2-tiazolilo o 5-tiazolilo, 4-metil-fenilo, 5-metil-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 1-metil-3-pirrilo, 1-metil-3-pirazolilo, 5-metil-2-tiazolilo o 5-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilo.

5. La composición de acuerdo con el punto 1, en combinación con una o más moléculas portadoras farmacéuticamente aceptables.

6. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho agente citotóxico o agente citostático es una DNA-topoisomerasa I, una DNA-topoisomerasa II, un intercalador de DNA, un agente alquilante, un disruptor de los microtúbulos, un antagonista/agonista de receptores de factores hormonales o un antagonista/agonista de receptores de factores de crecimiento.

7. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho agente citotóxico o agente citostático es irinotecán, vinorelbina, gemcitabina, gefitinib, paclitaxel, taxotere, doxorubicina, cisplatino, carboplatino, BCNU, CCNU, DTIC, melfalán, ciclofosfamida, ara A, ara C, etoposido, vincristina, vinblastina, actinomicina D, 5-fluorouracilo, metotrexato, herceptina, y mitomicina C.

8. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho agente citotóxico es irinotecán.

9. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho agente citotóxico es paclitaxel.

10. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho agente citotóxico es vinorelbina.

11. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho agente citotóxico es gemcitabina.

12. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho agente citotóxico es doxorubicina.

13. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho agente citotóxico es gefitinib.

14. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicha composición se administra a un paciente que se encuentra en necesidad de ello en una dosis oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, o parenteral que puede variar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total.

5 15. La composición de acuerdo con el punto 1, en la cual dicho compuesto de aril-urea es una sal tosilato de N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea.

16. Un método para tratamiento de un cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de aril-urea y (a) un agente citotóxico o (b) un agente citostático o una sal farmacéuticamente aceptable de (a) o (b) a un paciente que se encuentra en necesidad de ello.

17. El método de acuerdo con el punto 16, en el cual dicho cáncer está mediado por la quinasa raf.

10 18. El método de acuerdo con el punto 16, en el cual dicho compuesto de aril-urea es un compuesto de aril-urea puenteado sustituido o un compuesto de aril-urea puenteado sustituido que tiene al menos una estructura de aril-urea con un sustituyente en el anillo remoto o un compuesto de aril-urea puenteado sustituido con  $\gamma$ -carboxiamida o un compuesto de fórmula I



15 en la fórmula I, D es -NH-C(O)-NH-

A es un resto sustituido de hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: -L-(M-L<sup>1</sup>)<sub>q</sub>, en donde L es una estructura cíclica de 5 ó 6 miembros unida directamente a D, L<sup>1</sup> comprende un resto cíclico sustituido que tiene al menos 5 miembros, M es un grupo formador de puente que tiene al menos un átomo, q es un número entero de 1 a 3; y cada estructura cíclica de L y L<sup>1</sup> contiene 0-4 miembros del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y

20 B es un resto arilo o heteroarilo sustituido o insustituido, hasta tricíclico de hasta 30 átomos de carbono que tiene al menos una estructura cíclica de 6 miembros unida directamente a D que contiene 0-4 miembros del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde L<sup>1</sup> está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -SO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)R<sub>x</sub> y -C(NR<sub>y</sub>)R<sub>z</sub>,

25 R<sub>y</sub> es hidrógeno o un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está opcionalmente halosustituido, hasta per-halo,

30 R<sub>z</sub> es hidrógeno o un resto basado en carbono de hasta 30 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxil y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

R<sub>x</sub> es R<sub>z</sub> o NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son

a) independientemente hidrógeno,

35 un resto basado en carbono de hasta 30 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxil y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno, o

40 -OSi(R<sub>i</sub>)<sub>3</sub> donde R<sub>i</sub> es hidrógeno o un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y sustituidos opcionalmente con sustituyentes basados en halógeno, hidroxil y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno; o

45 b) R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> forman juntos una estructura heterocíclica de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, o una estructura heterocíclica sustituida de 5-7 miembros de 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S y O sustituidos con sustituyentes basados en halógeno, hidroxil o carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno; o

50 c) uno de R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es -C(O)-, un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> divalente o un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> divalente sustituido unido al resto L para formar una estructura cíclica con al menos 5 miembros, en la cual los sustituyentes del grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> divalente sustituido se seleccionan del grupo constituido por sustituyentes basados en halógeno, hidroxil, y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

donde B está sustituido, L está sustituido o L<sup>1</sup> está sustituido adicionalmente, los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hasta per-halo, y Wn, en el cual n es 0-3;

5 donde cada W se selecciona independientemente del grupo constituido por -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -Q-Ar, y restos basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> y halógeno hasta per-halo; seleccionándose cada R<sup>7</sup> independientemente de H o un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y sustituidos  
10 opcionalmente con halógeno,

en donde Q es -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- CHX<sup>a</sup>-, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- y -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, donde m = 1-3, y X<sup>a</sup> es halógeno; y

15 Ar es una estructura aromática de 5 ó 6 miembros que contiene 0-2 miembros seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, que está sustituida opcionalmente con halógeno, hasta per-halo, y sustituida opcionalmente con Z<sub>n1</sub>, en el cual n1 es 0 a 3 y cada Z se selecciona independientemente del grupo constituido por -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup> y un resto basado en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contiene opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup> y -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>,  
20 donde R<sup>7</sup> es como se define anteriormente.

19. La composición de acuerdo con el punto 18, en la cual B es 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 4-triazinilo, 1-, 2- o 3- pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-2H-tiopirano, 2-, 3- o 4-4H-tiopirano, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5- 6- o 7-bencisoxazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benz-1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- isoquinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, o 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, o fenilo adicionalmente opcionalmente sustituido , 2- o 3-tienilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3-pirrido, 3-pirazolilo, 2-tiazolilo o 5-tiazolilo, 4-metil-fenilo, 5-metil-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 1-metil-3-pirrido, 1-metil-3-pirazolilo, 5-metil-2-tiazolilo o 5-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilo.

35 20. El método del punto 16, en el cual dicho cáncer es cáncer de colon, gástrico, de pulmón, de páncreas, de ovario, de próstata, leucemia, melanoma, cáncer hepatocelular, renal, glioma, mamario, o de cabeza y cuello.

40 21. El método del punto 16, en el cual dicho agente citotóxico o citostático es una DNA-topoisomerasa I, una DNA-topoisomerasa II, un intercalador de DNA, un agente alquilante, un disruptor de los microtúbulos, un antagonista/agonista del receptor de factores hormonales o un antagonista/agonista del receptor de factores de crecimiento.

22. El método del punto 14, en el cual dicho agente citotóxico o citostático es irinotecán, vinorelbina, gemcitabina, gefitinib, paclitaxel, taxotere, doxorubicina, cisplatino, carboplatino, BCNU, CCNU, DTIC, melfalán, ciclofosfamida, ara A, ara C, etoposido, vincristina, vinblastina, actinomicina D, 5-fluorouracilo, metotrexato, herceptina, y mitomicina C.

45 23. El método del punto 16, en el cual dicho agente citotóxico es irinotecán.

24. El método del punto 16, en el cual dicho agente citotóxico es paclitaxel.

25. El método del punto 16, en el cual dicho agente citotóxico es vinorelbina.

26. El método del punto 16, en el cual dicho agente citotóxico es gemcitabina.

27. El método del punto 16, en el cual dicho agente citotóxico es doxorubicina.

50 28. El método del punto 16, en el cual dicho agente citotóxico es gefitinib.

29. El método del punto 16, en el cual dicha composición se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que se encuentra en necesidad de ello por suministro oral o por inyección o infusión intravenosa.

5 30. El método del punto 16, en el cual dicha composición se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que se encuentra en necesidad de ello en la forma de una tableta, un líquido, un gel tópico, un inhalador o en la forma de una composición de liberación sostenida.

31. El método del punto 16, en el cual dicha composición se administra a un paciente a una dosis oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o parenteral que puede variar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total.

10 32. El método del punto 14, en el cual dicho compuesto de aril-urea es una sal tosilato de N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea.

33. Un método para inhibición de la proliferación de células de cáncer en un paciente, que comprende poner en contacto dichas células de cáncer con una preparación farmacéutica que comprende la composición del punto 1.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de un compuesto de aril-urea y gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer de páncreas, en el cual dicho compuesto de aril-urea es una sal tosilato de N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea.
- 5 2. El uso de la reivindicación 1, en el cual la sal farmacéuticamente aceptable de gemcitabina es gemcitabina.HCl.
3. El uso de la reivindicación 1, en el cual dicha composición se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que se encuentra en necesidad de ello por suministro oral o por inyección o infusión intravenosa.
4. El uso de la reivindicación 1, en el cual dicha composición se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que se encuentra en necesidad de ello en la forma de una tableta, un líquido, un gel tópico, un inhalador o en la forma de una composición de liberación sostenida.
- 10 5. El uso de la reivindicación 1, en el cual el compuesto de aril-urea se administra a un paciente a una dosis oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o parenteral que puede variar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total.
6. El uso de la reivindicación 1, en el cual se administra gemcitabina a un paciente a una dosis intravenosa, intramuscular, subcutánea o parenteral que puede variar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total.
- 15 7. El uso de la reivindicación 1 para inhibición de la proliferación de células de cáncer en un paciente.
8. El uso de la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto de aril-urea se administra simultáneamente con gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 9. El uso de la reivindicación 8, en el cual dicho compuesto de aril-urea y gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administran en la misma formulación o en formulaciones separadas.
10. El uso de la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto de aril-urea se administra secuencialmente con gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en cualquier orden.
- 25 11. El uso de la reivindicación 1, en el cual dicho compuesto de aril-urea se administra en tándem con gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el cual dicho compuesto de aril-urea puede administrarse a un paciente una o más veces al día durante hasta 28 días consecutivos con la administración concurrente o intermitente de gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, durante el mismo periodo de tiempo total.

Efecto de la Terapia Concurrente con Compuesto A y Camptosar Contra Xenoinjertos Establecidos de Tumor de Colon Humano s.c. DLD-1

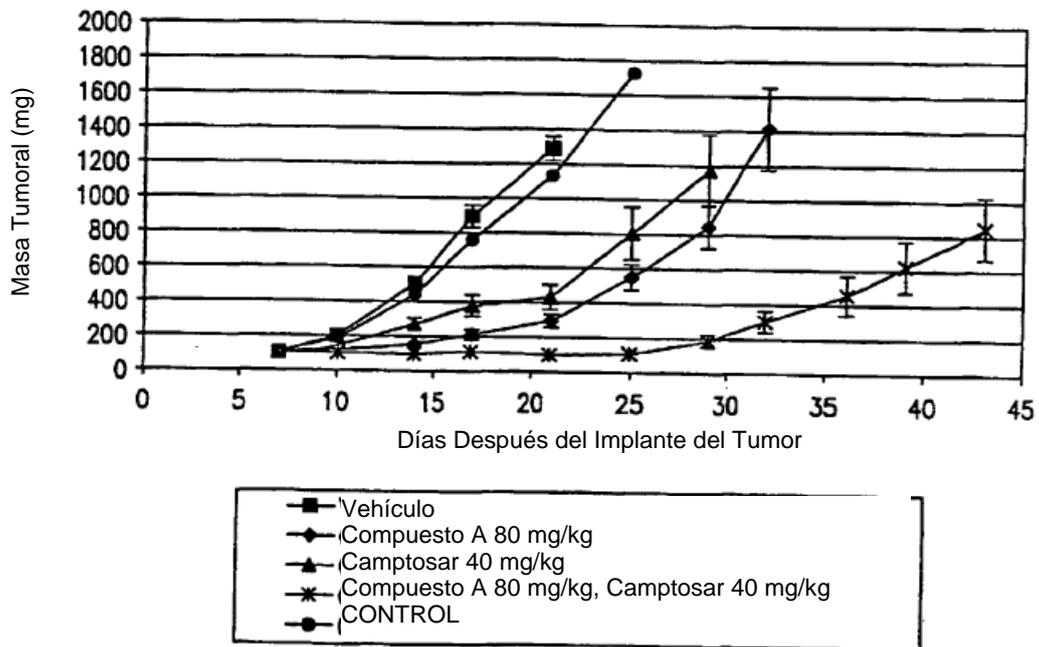


FIG. 1

Efecto de la Terapia Concurrente con Compuesto A y Gemzar Contra Xenoinjertos Establecidos de Tumor de Páncreas Humano s.c. Mia-PaCa-2

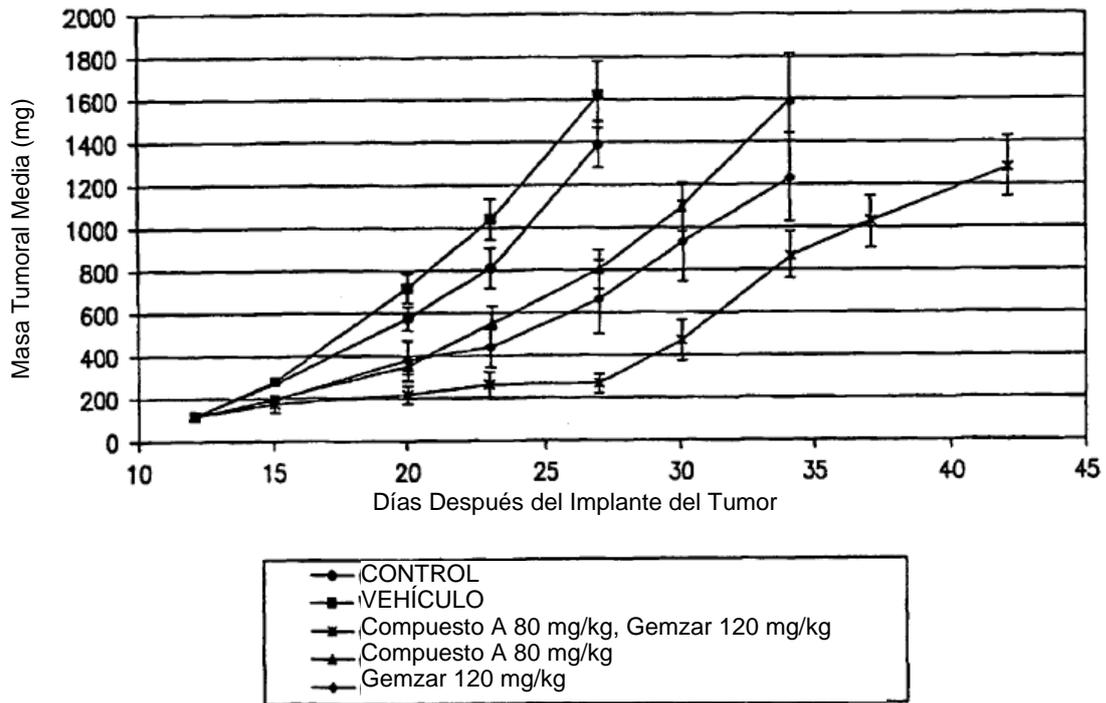


FIG. 2

Efecto de la Terapia Concurrente con Compuesto A y Navelbine Contra Xenoinjertos Establecidos de NSCLC Humano s.c. NCI-H460

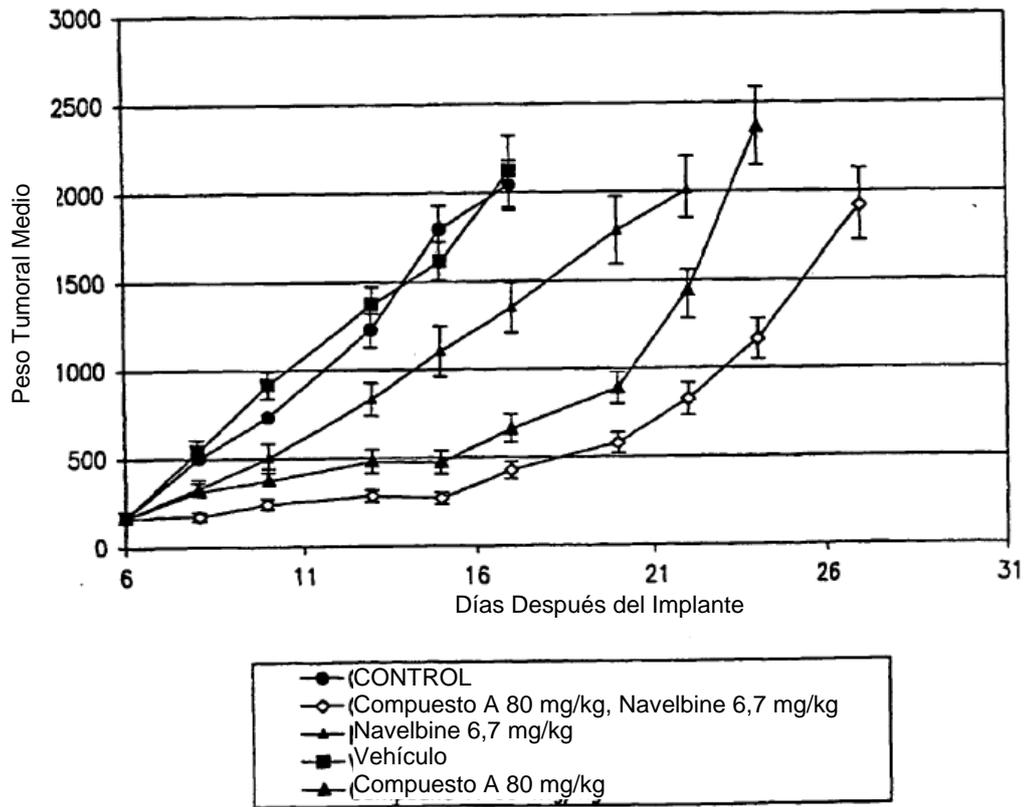


FIG. 3

Respuesta de Xenoinjertos Establecidos de Tumor Mamario MX-1 a DOX y Compuesto A Solos y en Combinación

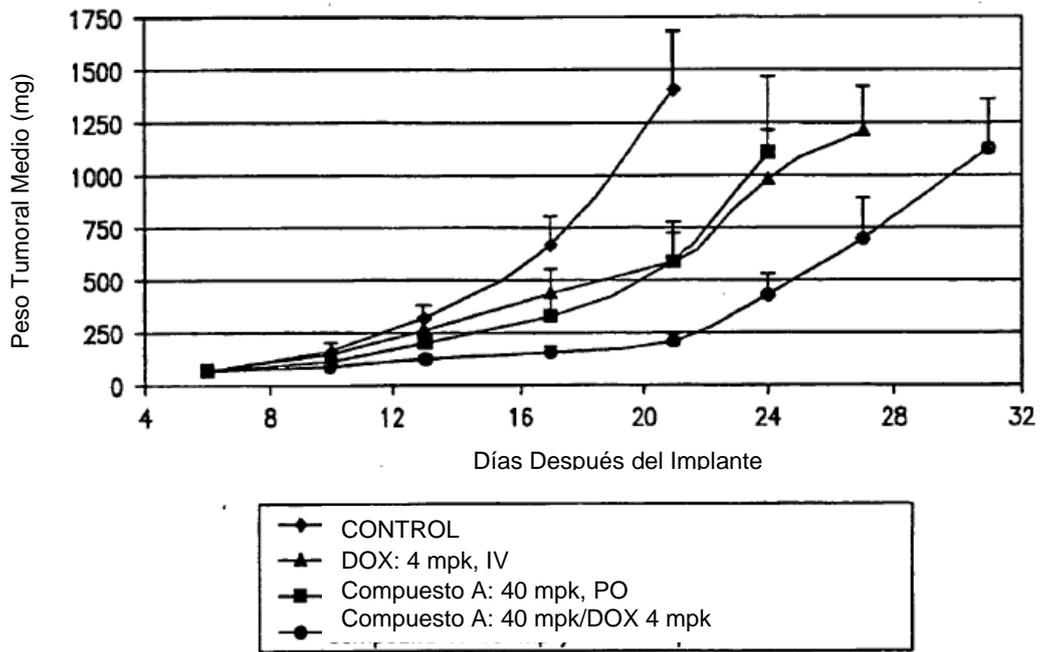


FIG. 4

Respuesta de Xenoinjertos Establecidos de Tumor de Pulmón No Microcítico A549 a Gefitinib y Compuesto A Solos y en Combinación

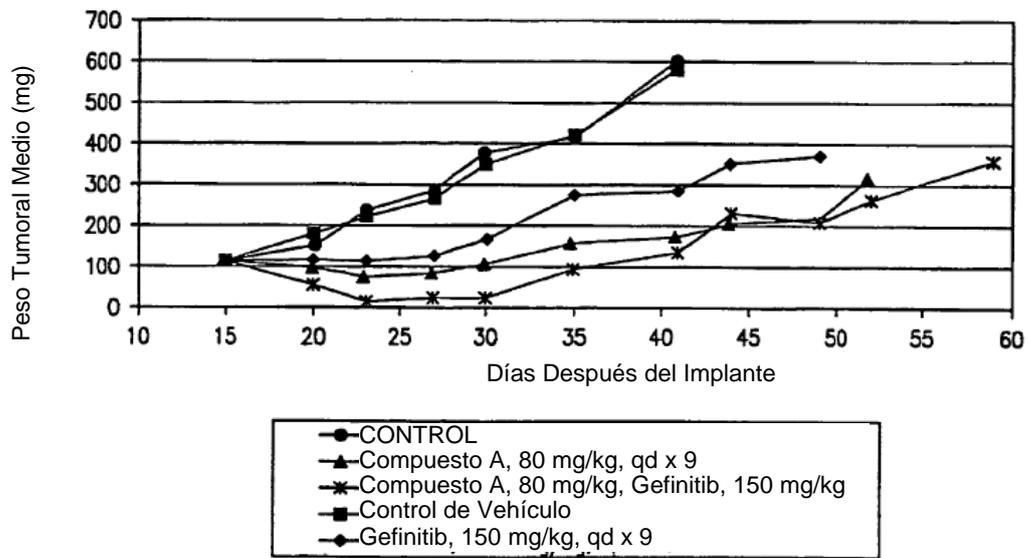


FIG. 5