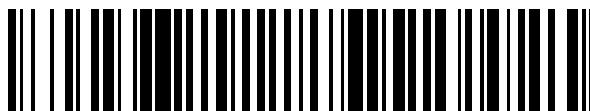


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 070**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2002 E 10183680 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2295057**

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 y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.04.2013

73 Titular/es:

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

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 2 400 070 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 doxorubicina y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa raf tales como el cáncer hepatocelular.

Antecedentes de la Invención

- El oncogén p21, ras, es un contribuyente importante 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 sufre ciclos entre una forma activada fijada a GTP y una forma inactiva fijada a GDP. Su actividad como GTPasa endógena está estrictamente autorregulada y está controlada también por otras proteínas reguladoras. La actividad de GTPasa endógena de las mutaciones es reducida. Por esta razón, la proteína suministra señales de crecimiento constitutivas a efectores situados 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 activa por inhibición del camino de señalización de la quinasa raf por la vía de administración de anticuerpos desactivadores para la quinasa raf o por co-expresión de quinasa raf negativa dominante o MEK negativa dominante, 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; Kocj et al. *Nature* 1991, 349, 426–28). Estas referencias han indicado ulteriormente 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) ha sido correlacionada in vitro e in vivo con la inhibición del crecimiento de una diversidad de tipos de cáncer humano (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 uso en el tratamiento de una diversidad de tipos de cáncer diferentes.

- 30 Strumberg et al. (Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual, 42, 2001, 543) da a conocer un estudio farmacocinético de sorafenib (N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea) en pacientes con cáncer metastásico localmente avanzado.

WO 00/42012 da a conocer difenil-ureas sustituidas con ω-carboxiarilo como inhibidores de la quinasa raf y su uso en cánceres sólidos.

- 35 **Sumario de la Invención**

La presente invención está dirigida al uso de un compuesto de aril-urea que es una sal tosilato de N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea y doxorubicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer hepatocelular.

- 40 En general, los agentes citotóxicos y/o citostáticos pueden combinarse con inhibidores de la quinasa raf constituidos por 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 cualquiera de dichos agentes solo, (2) hacer posible la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos, (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 diferentes tipos de cáncer en los mamíferos, especialmente humanos, (5) hacer posible una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados, (6) hacer posible un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con tratamientos de quimioterapia estándar, (7) conducir a un tiempo más largo para la progresión de los tumores, y/o (8) proporcionar resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan satisfactorios como los de los agentes utilizados individualmente, en comparación con casos conocidos en los cuales otras combinaciones de agentes anticáncer producen efectos antagonistas.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra la respuesta de xenoinjertos de tumores de colon humanos DLD-1 s.c. arraigados al compuesto A y Camptosar solos y en combinación.

La Figura 2 muestra la respuesta de xenoinjertos de tumores de páncreas humanos MiaPaCa-2 s.c. arraigados al compuesto A y Gemzar solos y en combinación.

La Figura 3 muestra la respuesta de xenoinjertos de tumores NSCLC humanos NCI-H460 s.c. arraigados al compuesto A y Navelbine solos y en combinación.

5 La Figura 4 muestra la respuesta de xenoinjertos de tumores mamarios MX-1 arraigados al compuesto A y DOX solos y en combinación.

La Figura 5 muestra la respuesta de xenoinjertos de tumores de pulmón no microcíticos A549 arraigados al compuesto A y Gefitinib solos y en combinación.

Descripción Detallada de la Invención

10 La presente invención se refiere a una combinación que comprende una sal tosilato de sorafenib con al menos otro agente quimioterapéutico (a) citotóxico o (b) citostático que es doxorubicina o sales farmacéuticamente aceptables de cualquier componente.

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

A – D – B(I)

20 En la fórmula I, D es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
A es un resto sustituido de hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: $-1-(\text{M}-\text{L}^1)_q$,
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
25 nitrógeno, oxígeno y azufre, y

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,

30 en donde L^1 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por $-\text{SO}_2\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ y $-\text{C}(\text{NR}_y)\text{R}_z$,

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,

35 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 está sustituido opcionalmente con sustituyentes halógeno, hidroxil y basados en 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

40 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 halógeno, hidroxil y sustituyentes basados en 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 $-\text{OSi}(\text{R}_f)_3$, donde R_f 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 halógeno, hidroxil y sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno; o

b) R_a y R_b forman juntos una estructura heterocíclica de 5-7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, o una estructura heterocíclica sustituida de 5-7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S y O sustituida con halógeno, hidroxil o sustituyentes basados en 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 $-\text{C}(\text{O})-$, un grupo alquileo C_1-C_5 bivalente o un grupo alquileo C_1-C_5 bivalente sustituido unido al resto L para formar una estructura cíclica con al menos 5 miembros, en donde los sustituyentes del grupo alquileo bivalente C_1-C_5 sustituido se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxil, y sustituyentes basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

55 en donde B está sustituido, L está sustituido o L^1 está sustituido adicionalmente, los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hasta per-halo, y W_n , donde n es 0-3;

60 en 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 $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ y halógeno hasta per-halo; estando seleccionado cada 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, en donde Q es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-(\text{CH}_2)_{m-}$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-\text{CHX}^a-$, $-\text{CX}^a_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-$ y $-\text{N}(\text{R}^7)(\text{CH}_2)_m-$, donde $m = 1-3$, y 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 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 R^7 como se ha definido arriba.

En la fórmula I, grupos heteroátomo adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, anillos o sistemas de anillos aromáticos de 5-12 átomos de carbono 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- u 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 que está opcionalmente sustituido de modo opcional, 2- o 3-tienilo, 1, 3, 4-tiadiazolilo, 3-pirrido, 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-pirrido, 1-metil-3-pirazolilo, 5-metil-2-tiazolilo o 5-metil-1, 2, 4-tiadiazol-2-ilo.

Grupos alquilo y porciones de grupos alquilo adecuadas, v.g. alcoxi, etc. incluyen en todos los casos metilo, etilo, propilo, butilo, etc., con inclusión de todos los isómeros de cadena lineal y ramificados 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.

El término "cicloalquilo", como se utiliza en esta memoria, se refiere a estructuras cíclicas con o sin sustituyentes alquilo de tal modo que, por ejemplo, "cicloalquilo C_4 " incluye tanto grupos ciclopropilo como grupos ciclobutilo sustituidos con metilo. El término "cicloalquilo", como se utiliza en esta memoria, incluye también grupos heterocíclicos saturados.

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

Se describe una preparación farmacéutica que comprende (1) cantidades de (a) un compuesto de aril-urea v.g., compuesto A (definido más adelante) y (b) al menos otro agente citotóxico o citostático en cantidades que, juntas, son eficaces para tratar un cáncer, 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.

Se describe también el método para tratamiento de un cáncer que puede tratarse por administración de un compuesto de aril-urea que está dirigido a la quinasa raf y al menos otro agente quimioterapéutico que es un agente citotóxico o citostático. El compuesto de aril-urea y el agente citotóxico o citostático se administran a un mamífero en cantidades que, juntas, son terapéuticamente eficaces contra enfermedades proliferativas, con inclusión, pero sin carácter limitante, de cánceres de colon, estómago, pulmón, páncreas, ovario, próstata, leucemia, melanoma, hepatocelular, renal, de cabeza y cuello, glioma, y mama. 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.

El agente citotóxico o citostático incluye, pero sin carácter limitante, 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.

- 5 Se describe el tratamiento de un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con un agente quimioterapéutico citotóxico o citostático con inclusión, pero sin carácter limitante, de inhibidores de las DNA-topoisomerasas I y II, intercaladores de DNA, agentes alquilantes, disruptores de los microtúbulos, agonistas o antagonistas de receptores de hormonas y factores de crecimiento, otros inhibidores de quinasas y antimetabolitos.
- Se da a conocer el tratamiento de un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con irinotecán.
- Se describe el tratamiento de un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con paclitaxel.
- 10 Se describe el tratamiento de un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con vinorelbina.
- Se describe el tratamiento de un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con gefitinib.
- 15 Se describe el tratamiento de un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con doxorrubicina.
- Se describe el tratamiento de un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con gemcitabina.
- 20 Se pueden tratar una diversidad de cánceres humanos, con inclusión, pero sin carácter limitante, de carcinomas de páncreas, pulmón, colon, ovario, próstata, leucemia, melanoma, hepatocelular, renal, de cabeza y cuello, glioma, y mamaros.
- En una realización preferida, se da a conocer un método para administración de los agentes quimioterapéuticos, que incluyen los compuestos de aril-urea y los agentes citotóxicos y citostáticos, al paciente por suministro oral o por inyección o infusión intravenosa.
- 25 En otra realización preferida, la composición que comprende el compuesto de aril-urea o el agente citotóxico o citostático se puede administrar a un paciente en forma de una tableta, un líquido, un gel tópico, un inhalador o en la forma de una composición de liberación sostenida.
- En una realización de la invención, el compuesto de aril-urea se puede administrar simultáneamente con doxorrubicina a un paciente que padece un cáncer, en la misma formulación o, más típicamente, en formulaciones separadas y, a menudo, utilizando rutas de administración diferentes. La administración puede realizarse también secuencialmente, en cualquier orden.
- 30 En una realización preferida, el compuesto de aril-urea se puede administrar en tándem con doxorrubicina, pudiendo administrarse el compuesto de aril-urea a un paciente una o más veces al día durante hasta 28 días consecutivos con la administración concurrente o intermitente de un agente citotóxico o citostático durante el mismo periodo de tiempo total.
- 35 En otra realización preferida de la invención, el compuesto de aril-urea se puede administrar a un paciente en una dosificación oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, o parenteral que puede oscilar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total.
- En otra realización preferida, la doxorrubicina se puede administrar a un paciente en una dosificación intravenosa, intramuscular, subcutánea o parenteral que puede oscilar desde aproximadamente 0,1 mg a 300 mg/kg de peso corporal del paciente.
- 40 Conforme a la invención, el compuesto de aril-urea es una sal tosilato de N-(4-cloro-3-(trifluoro-metil)fenil)-N'-(4-(2-(N-metilcarbamoil)-4-piridiloxi)fenil)urea. La síntesis escalable del compuesto de aril-urea se da a conocer en *Organic Process Research and Development* (2002), Vol. 6, número #6, 777-781, y en la Solicitud de Patente también en tramitación, No. de Serie 09/948.915 presentada el 10 de septiembre de 2001, que se incorpora en esta memoria por referencia.
- 45 Adicionalmente, la invención se refiere a un método de 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, tejidos o un fluido corporal de dicho individuo, que se sospecha padece un cáncer, con una composición o producto farmacéutico de esta invención.
- 50 Esta invención se refiere también a composiciones que contienen a la vez el compuesto de aril-urea y la doxorrubicina, en las cantidades de esta invención. Se describen kits que comprenden dosis separadas de los dos

agentes quimioterapéuticos mencionados en recipientes separados. Las combinaciones pueden formarse también in vivo, v.g., en el cuerpo de un paciente.

El término "citotóxico" se refiere a un agente que se puede administrar para destruir o eliminar una células de cáncer. El término "citostático" se refiere a un agente que se puede administrar para reprimir la proliferación de un tumor en lugar de inducir citorreducción citotóxica, produciendo una eliminación de la célula de cáncer de la población total de células viables del paciente. Los agentes quimioterapéuticos descritos en esta memoria, v.g., irinotecán, vinorelbina, gemcitabina, doxorubicina, y paclitaxel se consideran agentes citotóxicos. Gefitinib se considera como un agente citostático. Estos agentes citotóxicos y citostáticos han alcanzado un uso muy extendido como quimioterapéuticos en el tratamiento de diversos tipos de cáncer y son bien conocidos.

Irinotecán (CPT-11) se vende bajo el nombre comercial de Camptosan® por Pharmacia & Upjohn Co., Kalamazoo, MI. Irinotecán es un inhibidor de la topoisomerasa I derivado de la camptotecina. Si bien no se desea quedar ligados por teoría alguna, se cree que por el bloqueo de esta enzima en las células, se produce deterioro cuando se replica la célula, controlándose así el crecimiento del cáncer. Se cree que el efecto citotóxico es debido a deterioro del DNA bicatenario producido durante la síntesis del DNA cuando las enzimas de replicación interaccionan con el complejo terciario formado por topoisomerasa I, DNA, y o bien Irinotecán o SN-38 (su metabolito activo). Se cree que la conversión de Irinotecán en SN-38 tiene lugar en el hígado. El Irinotecán se administra típicamente por inyección o por infusión i.v.

La vinorelbina (tartrato de vinorelbina) tiene la fórmula molecular $C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$, con un peso molecular de 1079, 12 y se vende bajo el nombre comercial de Navelbine® por Glaxo SmithKline, Research Triangle Park. La vinorelbina es un alcaloide semi-sintético de la vinca con actividad antitumoral. El nombre químico es 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C-norvincalécucoblastina [R-(R,R)-2, 3-dihidroxi-butanodioato (1:2) (sal)]. Si bien no se desea quedar ligados por teoría alguna, se cree que la actividad antitumoral de la vinorelbina es debida fundamentalmente a la inhibición de la mitosis en la etapa de la metafase por su interacción con la tubulina. La vinorelbina puede interferir también con: 1) el metabolismo de los aminoácidos, el AMP cíclico, y el glutatión, 2) la actividad de la ATPasa de transporte de Ca^{++} dependiente de calmodulina, 3) la respiración celular, y 4) la biosíntesis de ácidos nucleicos y lípidos. La vinorelbina se administra típicamente por inyección intravenosa (i.v.) o por otras técnicas de infusión apropiadas. La vinorelbina se prepara típicamente en solución salina normal, D5W u otras soluciones compatibles.

La gemcitabina se vende bajo el nombre comercial Gemzar® (Eli Lilly & Co., Indianapolis, 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 amplio espectro de actividad contra tumores sólidos que incluyen, pero sin carácter limitante, mama, ovario, páncreas, y pulmón. Se cree que el compuesto se incorpora en el DNA de las células de cáncer de crecimiento rápido, afectando a la replicación. Gemzar® es un análogo nucleosídico que interrumpa la síntesis del DNA en las células en fase S y bloquea la progresión de las células a lo largo del límite de las fases G1/S. Se cree que gemcitabina-HCl es metabolizado por nucleosido-quinasas 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 otras técnicas de infusión apropiadas.

Gefitinib se vende bajo el nombre comercial Iressa® (ZD 1839, Astra-Zeneca). Iressa es una 4-anilinoquinazolina y se cree que inhibe la actividad de quinasa del regulador del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los estudios de su mecanismo de acción parecen indicar que Iressa es un inhibidor de EGFR competitivo con ATP y bloquea la autofosforilación del receptor cuando el receptor es estimulado por fijación de EGF o TGF α . Iressa está biodisponible por vía oral y ha demostrado eficacia preclínica contra modelos de tumor que expresan simultáneamente EGFR y uno de sus ligandos, TGF α . Se ha demostrado también que Iressa inhibe la proliferación in vitro de líneas de células que sobreexpresan EGFR o Her2. En pruebas clínicas, Iressa se ha mantenido p.o. conforme a un protocolo diario continuo de hasta 800 mg/día.

La doxorubicina (DOX) se vende bajo el nombre comercial Adriamycin® (Adria). DOX es una antraciclina que se cree se intercala en el DNA e interacciona con la DNA-Topoisomerasa II para inducir roturas del DNA bicatenario. DOX exhibe un amplio espectro de eficacia anti-tumoral. DOX se administra clínicamente por vía intravenosa con un protocolo intermitente. La ruta primaria de eliminación de DOX es a través de la bilis sin circulación enterohepática alguna. La toxicidad aguda de DOX limitante de la dosis es la mielosupresión. Otras toxicidades comunes, pero usualmente no limitantes de la dosis son toxicidad gastrointestinal, alopecia, y/o deterioro/ulceración del tejido local en el sitio de inyección debido a extravasación del fármaco.

Paclitaxel se vende bajo el nombre comercial Taxol® por Bristol-Myers Squibb Company. El paclitaxel (5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona-4,10-diacetato-2-benzoato-13-éster con (2R, 3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina) tiene la fórmula empírica $C_{47}H_{51}NO_{14}$ y un peso molecular de 853, 9. El compuesto es altamente lipófilo en agua. Paclitaxel es un agente antimicrotúbulos que promueve el ensamblaje de los microtúbulos a partir de dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Si bien no se desea quedar ligados por teoría alguna, se cree que esta estabilidad da como resultado la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos que es esencial para las funciones celulares vitales de interfase y mitosis. Asimismo, se cree que paclitaxel induce redes o haces anormales de microtúbulos a todo lo largo del ciclo celular y

ásteres múltiples de microtúbulos durante la mitosis. Paclitaxel se administra por inyección intravenosa o por otras técnicas de infusión apropiadas.

Estos y otros agentes citotóxicos/citostáticos se pueden administrar en las formulaciones y regímenes convencionales en los cuales se conocen para uso individual.

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 totalmente en esta memoria por referencia.

10 Los compuestos de aril-urea se pueden administrar por vía oral, dérmica, parenteral, por inyección, por inhalación o pulverización, por vía sublingual, rectal o vaginal en formulaciones de dosificación unitaria. El término 'administración por inyección' incluye inyecciones intravenosas, intraarticulares, intramusculares, subcutáneas y parenterales, así como el uso 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, en caso deseado, otros ingredientes activos.

15 Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar 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 desintegradores, 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 recubrirse por técnicas conocidas para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos compuestos se pueden preparar también en forma sólida, que se libera rápidamente.

20

25

30 Las formulaciones para uso 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 un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de parafina o aceite de oliva.

35 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; 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-oxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol tales como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

40

45 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados 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 aceitosas que pueden formularse por suspensión de los ingredientes activos en polietilenglicol, un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete (arachis oil), aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de cacahuete (peanut oil), o en un aceite mineral tal como aceite de parafina. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar.

55 Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

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 mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas existentes naturalmente, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos existentes naturalmente, por ejemplo 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 polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

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

10 Los compuestos se pueden administrar también en la forma de supositorios para administración rectal o vaginal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar 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 fundirá por consiguiente en el recto o la vagina para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

15 Los compuestos se pueden administrar también transdérmicamente 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, 3 marzo 94). 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 mezcla resultante puede formularse siguiendo procedimientos conocidos en formas de dosificación. 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.

20 Disolventes adecuados para procesamiento de sistemas de suministro transdérmico son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen dimetilsulfóxido, alcoholes 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 tetrahydrofurano, hidrocarburos inferiores tales como hexano, ciclohexano o benceno, o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoroetano, o triclorofluoroetano. Disolventes
25 adecuados pueden incluir también mezclas de uno o más materiales seleccionados de alcoholes inferiores, cetonas inferiores, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores, éteres polares, hidrocarburos inferiores, e hidrocarburos halogenados.

30 Materiales mejoradores de la penetración adecuados para sistemas de suministro transdérmico son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados tales como etanol, propilenglicol o alcohol bencílico, alcoholes grasos C_8-C_{18} saturados o insaturados tales como alcohol laurílico o alcohol cetílico, ácidos grasos C_8-C_{18} saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos tales como los ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, n-butílico, sec-butílico, isobutílico, terc-butílico o monoglicérico 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
35 24 carbonos tales como adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, sebacato de diisopropilo, maleato de diisopropilo, o fumarato de diisopropilo. Materiales adicionales mejoradores de la penetración incluyen derivados de fosfatidilo tales como lecitina o cefalina, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres tales como dimetil-isosorbida y dietilenglicol-monoetiléter. Formulaciones mejoradoras de la penetración adecuadas pueden incluir también mezclas de uno o más materiales seleccionados de alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes grasos C_8-C_{18} saturados o insaturados, ácidos grasos C_8-C_{18} 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.

45 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 matriz. Pueden añadirse aditivos adicionales, tales como resinas o aceites viscosos para aumentar la viscosidad de la matriz.

50 Se describen en esta memoria kits para tratamiento de cánceres de mamíferos. Tales kits pueden utilizarse para tratar un paciente que padece un cáncer estimulado por una quinasa raf así como cánceres no estimulados por una quinasa raf. El kit puede comprender una formulación farmacéutica simple que contiene 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 referentes al modo de administración de los compuestos a un paciente con cáncer que precisa tratamiento. El kit puede utilizarse para tratar diferentes tipos de cáncer que incluyen, pero sin carácter limitante, cánceres de colon, próstata, leucemia,
55 melanoma, hepatocelular, renal, de cabeza y cuello, glioma, de pulmón, de páncreas, de ovario, y de mama.

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 productos terapéuticos. Se comprenderá también, sin embargo, que el nivel de dosificación 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 además por un experto en la técnica que el curso óptimo 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 dadas durante un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica utilizando tests de tratamiento convencionales.

La utilidad de una combinación de un compuesto de aril-urea con un agente citotóxico o citostático es mejor que lo que podría esperarse por el conocimiento convencional de los efectos de la utilización de cualquier agente anticáncer individualmente considerado. Por ejemplo, la terapia de combinación de un compuesto de aril-urea con los agentes citotóxicos irinotecán, gemcitabina, vinorelbina, o paclitaxel ha producido al menos una eficacia antitumoral aditiva comparada con la producida por administración del compuesto de aril-urea o los agentes citotóxicos administrados individualmente. Por lo general, el uso de agentes citotóxicos y citostáticos en combinación con los inhibidores de la quinasa raf compuestos de aril-urea 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 solo agente quimioterapéutico, (2) hacer posible la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados, (3) hacer posible un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado por el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas resultantes de las mayores dosis de las quimioterapias individuales y ciertas otras terapias combinadas, (4) hacer posible el tratamiento de un espectro más amplio de tipos de cáncer diferentes en mamíferos, especialmente 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 tratamientos de quimioterapia estándar, (7) hacer posible un tiempo más largo para progresión del tumor, y/o (8) proporcionar resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes utilizados aisladamente, comparados con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes anti-cáncer producen efectos antagonistas.

El compuesto de aril-urea se puede administrar 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 desde 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal total. La dosis diaria para administración por inyección que incluye inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral así como técnicas de infusión será preferiblemente desde 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal total. El régimen diario de dosificación vaginal será preferiblemente desde 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal total. El régimen diario de dosificación tópica será preferiblemente desde 0,1 a 300 mg administrados 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 administración arriba mencionadas, la dosis preferida es 0,1 a 300 mg/kg. El régimen diario de dosificación por inhalación será preferiblemente desde 0,1 a 300 mg/kg de peso corporal total.

El agente citotóxico o citostático se puede administrar 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 se pueden administrar también en cantidades convencionales utilizadas rutinariamente en la quimioterapia del cáncer.

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

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

El agente citotóxico o citostático se puede administrar a un paciente por vía oral, tópica, parenteral, rectal, por inhalación, y por inyección. La administración por inyección incluye las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea, y parenteral, así como técnicas de infusión. Los agentes se pueden administrar por cualquiera de las rutas de administración convencionales 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 aislado. Cualquiera de los agentes citotóxicos o citostáticos se puede administrar en combinación con un compuesto de aril-urea por cualquiera de las rutas de administración mencionadas.

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

Alternativamente, el compuesto de aril-urea se puede administrar en tándem con el agente citotóxico/citostático. El compuesto de aril-urea se puede administrar antes del agente citotóxico/citostático. Por ejemplo, el compuesto de aril-urea se puede administrar una o más veces al día hasta 28 días consecutivos, seguido por administración del agente citotóxico o citostático. Asimismo, el agente citotóxico o citostático se puede administrar primeramente seguido por la administración del compuesto de aril-urea. La elección de la secuencia de administración del compuesto de aril-urea con relación al agente citotóxico/citostático puede variar para diferentes agentes. Asimismo, el agente citotóxico o citostático 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/citostático se pueden administrar una o más veces diariamente el Día de administración.

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.

Sin mayor detalle, se cree que un experto en la técnica puede, valiéndose de la descripción que antecede, utilizar la presente invención en su más plena extensión. Las realizaciones específicas preferidas siguientes deben interpretarse, por tanto, como meramente ilustrativas, y no limitantes del resto de la exposición en modo alguno, cualquiera que sea éste.

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

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-pi-ridiloxi)fenil)urea.

EJEMPLOS

Animales

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. Para los estudios que implicaban el modelo de tumor Mia-PaCa-2 se utilizaron ratones hembra CB-17 SCID (Taconic Farms, Germantown, NY). 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 tratamiento y cuidado humanitarios de los animales de laboratorio. Los ratones recibían comida y agua *ad libitum*.

Compuestos

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

Camptosar[®] (números de lote 09FDY y 27FMR) fue fabricado por Pharmacia-Upjohn y se recibió suministrado como una solución de 20 mg/ml. El producto se guardó a la temperatura ambiente como se indicaba en el prospecto del paquete.

Gemzar[®] (Gemcitabina-HCl) fue fabricado por Eli Lilly and Company y se recibió suministrado como un polvo seco. El producto 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 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 se recibió suministrado como un polvo liofilizado rojo/anaranjado. Se guardó a 4°C y protegido contra la luz.

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

Cremophor EL/etanol (50:50) (Sigma Cremophor EL cat. #C-5135; 500 g, alcohol etílico de 95%), se preparó como una solución stock, se envolvió con lámina delgada de aluminio, y se guardó a la temperatura ambiente. El compuesto A estaba formulado a 4 veces (4X) la dosis máxima en esta solución de Cremophor EL/etanol (50:50). Esta solución stock 4X se preparó nuevamente cada 3 días. Las soluciones de dosificación finales se prepararon el Día de utilización por dilución a 1X con agua destilada exenta de endotoxinas (GIBCO, cat. # 15230-147) y se mezclaron por agitación vorticial 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 vehículo para Navelbine® era D5W. Todos los vehículos y soluciones de compuestos se guardaron a la temperatura ambiente y envueltos en papel metalizado.

Líneas de tumores

5 El carcinoma de colon humano DLD-1 y el carcinoma de páncreas humano MiaPaCa-2 se obtuvieron del Depósito de la American Type Tissue Culture Collection. El tumor mamario humano MX-1 se obtuvo del depósito de tumores del NCI. Los tumores se mantuvieron como un pase seriado *in vivo* de fragmentos s.c. (3 x 3 mm) implantado en el ijar utilizando un trocar de calibre 12. Se inició una nueva generación del pase cada 3 ó 4 semanas.

10 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 sometieron a pases *in vitro* utilizando DMEM (GIBCO cat. # 11995-065: 500 ml) suplementado con 10% de suero bovino fetal desactivado por calentamiento (JRH Biosciences cat. # 12106-500M), 1-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 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. # 12106-500M).
15 Todas las células se mantuvieron a 37°C y 5% de CO₂ en una incubadora de CO₂ Fisher Scientific 610.

Experimentos de Xenoinjertos Tumoriales

20 Los ratones hembra se implantaron subcutáneamente con fragmentos de tumor DLD-1, MX-1 o Mia-PaCa-2 procedentes de un pase *in vivo*. Los estudios con las células NCI-H460 y A549 se iniciaron por recogida de células procedentes de un cultivo *in vitro* por adición de Tripsina-EDTA (GIBCO cat. # 25200-056) durante dos minutos seguido por centrifugación de las células para obtener un sedimento y resuspensión en HBSS (GIBCO cat. # 14025-092) hasta un recuento final de células de 3-5 x 10⁷ células viables/ml. Se inyectó un volumen de 0,1 ml de la suspensión de células por vía subcutánea en el ijar derecho de cada ratón. Todos los tratamientos se iniciaron cuando todos los ratones incluidos en el experimento presentaban tumores arraigados de tamaño comprendido entre 100 y 150 mg. Se monitorizó el estado general de salud de los ratones y se registró diariamente la mortalidad. Las
25 dimensiones de los tumores y los pesos corporales se registraron dos veces por semana comenzando el primer día de tratamiento. Se practicó la eutanasia a los animales 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'.

30 Se calcularon los pesos de los tumores 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 tal que el tiempo mediano para los tumores en el grupo de control hasta alcanzar dicho tamaño fuese ligeramente mayor que la duración del tratamiento. La eficacia antitumoral se midió como la incidencia de regresiones completas (CR) definidas como tumores que se reducen hasta por debajo del límite de medida (3 mm) tanto en longitud como en anchura, regresiones parciales (PR) definidas como tumores que se reducen en más de 50% pero menos de 100% de su tamaño inicial; y porcentaje de supresión del crecimiento del tumor (% TGS). El TGS se calcula por la
35 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 cada experimento.

Resultados

Combinación de compuesto A y agentes citotóxicos/citostáticos

40 La quimioterapia de combinación más intensiva prevista 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 abarcaba la administración intermitente de agentes citotóxicos/citostáticos tales como v.g., Camptosar®, Gemzar®, Navelbine® o DOX que constituyen la práctica clínica actual con cada uno de estos agentes. A fin de explorar las interacciones potenciales de estos agentes, se modelizó este protocolo clínico anticipado en el modelo preclínico de los autores de la invención superponiendo los protocolos de los agentes individuales (qd x 9 para 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 lo largo del periodo de tiempo que abarca la administración continua de agentes citostáticos tales como Iressa®. A fin de explorar las interacciones potenciales de estos agentes, el modelo preclínico se estableció por
50 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 estaba constituido por un grupo de control sin tratar de 10-20 animales y grupos tratados de 10 animales por grupo.

Ejemplo 1

55 En el primer estudio, se administró Camptosar® por vía intraperitoneal a 40 mg/kg/dosis. El compuesto A se administró por vía oral conforme a 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 presentaban xenoinjertos de tumor de colon humano DLD-1 pequeños pero arraigados, con un promedio de tamaño de 108 mg. Los tumores de control crecieron

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 era el tiempo hasta 3 duplicaciones de masa. El tiempo mediano para que los tumores en el grupo de control sin tratar alcanzaran dicho tamaño fue 10,4 días.

5 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 produjo una TGS de 71% sin regresión alguna completa o parcial de los tumores.

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

10 No se registró aumento alguno en la pérdida de peso ni letalidad alguna asociada con la combinación de Camptosar[®] y compuesto A. La eficacia antitumoral de la terapia concurrente era al menos aditiva, produciendo una TGS de 229%. Este valor estaba asociado con 3 PR's.

Ejemplo 2

15 El segundo estudio evaluó Gemzar[®], administrado por vía i.p. a 120 mg/kg/dosis conforme a un protocolo q4d x 3 y compuesto A, administrado por vía oral conforme a 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 presentaban pequeños pero arraigados xenoinjertos del tumor pancreático humano MiaPaCa que promediaban 108 mg de tamaño. Los tumores de control crecieron progresivamente en todos los animales con un tiempo medio de duplicación de 4,1 días. El punto final de evaluación utilizado para calcular los parámetros de retardo del crecimiento fue el tiempo hasta dos duplicaciones de masa. El tiempo mediano para que los tumores en el grupo de control sin tratar alcanzaran dicho tamaño fue 5,8 días.

20 Gemzar[®] era bien tolerado como agente aislado, sin pérdida de peso ni letalidad alguna. Este nivel de dosis produjo una TGS de 154% sin regresión completa o parcial alguna de los tumores. El compuesto A era también bien tolerado como agente aislado, sin producir pérdida de peso significativa ni letalidad alguna al nivel de dosis de 80 mg/kg. El compuesto A produjo una TGS de 111%. No se registró aumento de pérdida de peso ni letalidad alguna asociados con la combinación de Gemzar[®] con compuesto A. La eficacia anti-tumoral de la terapia concurrente de 120 mg/kg Gemzar[®] y 40 mg/kg compuesto A era al menos aditiva, produciendo una TGS de 222%. Este valor estaba asociado con 2 PR's.

Ejemplo 3

30 El tercer ejemplo demuestra el efecto de la combinación de compuesto A, administrado por vía oral conforme a un protocolo qd x 9 a 40 mg/kg/dosis y Navelbine[®], administrado por vía intravenosa conforme a un protocolo q4d x 3 a 6,7 mg/kg/dosis. Todo el tratamiento se inició el Día 6 después del implante cuando todos los animales presentaban pequeños pero arraigados xenoinjertos del tumor de pulmón humano NCI-H460 no microcítico que promediaban 100 mg en tamaño. Los tumores de control crecieron progresivamente en todos los animales con un tiempo medio de duplicación de 3,1 días. El punto final de evaluación utilizado para calcular los parámetros de retardo del crecimiento fue el tiempo hasta tres duplicaciones de masa. El tiempo mediano para que los tumores en el grupo de control sin tratar alcanzaran dicho tamaño fue 7,4 días. El nivel de dosificación de 6,7 mg/kg de Navelbine[®] era una dosis máxima tolerada aproximada que producía como promedio 19% de pérdida de peso durante el período de tratamiento como agente simple. Este valor estaba asociado con un 32% de TGS. 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 media de peso de 14% (menor que la producida por Navelbine[®] solo). La eficacia antitumoral de esta combinación era también aproximadamente aditiva con una TGS de 133%.

Ejemplo 4

40 El cuarto ejemplo demuestra el efecto de la combinación de compuesto A, administrado por vía oral conforme a un protocolo qd x 9 a 40 mg/kg/dosis y DOX, administrado por vía i.v. conforme 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 presentaban tumores pequeños pero arraigados que promediaban 66 mg en tamaño. Los tumores de control crecieron progresivamente en todos los animales con un tiempo medio de duplicación de 3,7 días. El punto final de evaluación utilizado para calcular los parámetros de retardo del crecimiento fue el tiempo hasta cuatro duplicaciones de masa. El tiempo medio para que los tumores del grupo de control sin tratar alcanzaran dicho tamaño fue 14,5 días. El nivel de dosificación de 4 mg/kg de DOX era bien tolerado, produciendo un promedio de 5% de pérdida de peso durante el período de tratamiento como agente aislado. Este valor estaba asociado con una TGS de 43%. El compuesto A era bien tolerado sin pérdida de peso significativa alguna y producía una TGS de 46%. La combinación de estos tratamientos era tolerada 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 133%.

Ejemplo 5

55 El quinto ejemplo demuestra el efecto de la combinación de compuesto A, administrado por vía oral conforme a un protocolo qd x 9 a 80 mg/kg/dosis y Gefitinib (Iressa[®]), administrado por vía oral conforme a un protocolo qd x 9 a 150 mg/kg/dosis. Todo el tratamiento se inició el Día 15 después del implante cuando todos los animales

presentaban xenoinjertos del tumor de pulmón humano no microcítico A549 pequeños pero arraigados que promediaban 110 mg en tamaño. Los tumores de control crecieron progresivamente en todos los animales con un tiempo medio de duplicación de 10,5 días. El punto final de la evaluación utilizado para calcular los parámetros de retardo del crecimiento era el tiempo hasta una sola duplicación de la masa.

- 5 El nivel de dosis de Iressa[®] era bien tolerado, sin producir pérdida de peso ni letalidad alguna durante el período de tratamiento como agente aislado. Este tratamiento estaba asociado con un 101% de TS y 1 PR. El compuesto A era también bien tolerado como agente aislado sin pérdida de peso ni letalidad alguna y producía una TGS de 218% con 1 CR y 2 PRs. La combinación de estos tratamientos fue tolerada con una sola muerte inespecífica de 10 ratones y un promedio de pérdida de peso 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.
- 10

Los ejemplos que anteceden pueden repetirse con éxito similar empleando las sustancias reaccionantes y/o las condiciones de operación de esta invención descritas genérica o específicamente en lugar de las utilizadas en los ejemplos que anteceden.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de aril-urea y doxorubicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer hepatocelular, en donde 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 donde 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.
3. El uso de la reivindicación 1, en donde 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 4. El uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de aril-urea se administra a un paciente en una dosificación oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o parenteral que puede oscilar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total.
- 15 5. El uso de la reivindicación 1, en donde la doxorubicina se administra a un paciente a una dosificación oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o parenteral que puede oscilar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total.
6. El uso de la reivindicación 1 para inhibir la proliferación de células de cáncer en un paciente.
7. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de aril-urea se administra simultáneamente con doxorubicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 8. El uso de la reivindicación 7, en donde dicho compuesto de aril-urea y doxorubicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administran en la misma formulación o en formulaciones separadas.
9. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de aril-urea se administra secuencialmente con doxorubicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en cualquier orden.
- 25 10. El uso de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de aril-urea se administra en tándem con doxorubicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde 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 doxorubicina 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 Arraigados de Tumor de Colon Humano DLD-1 s.c.

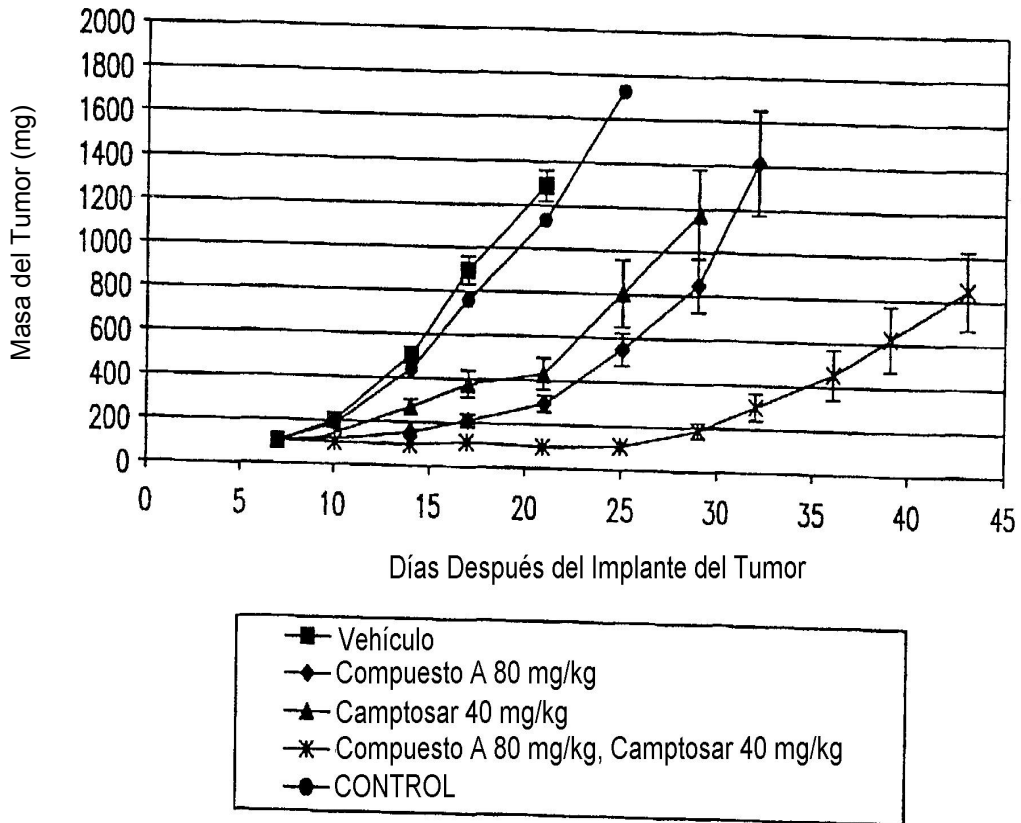


FIG. 1

Efecto de la Terapia Concurrente con Compuesto A y Gemzar
 Contra Xenoinjertos Arraigados Pancreáticos Humanos Mia-PaCa-2 s.c.

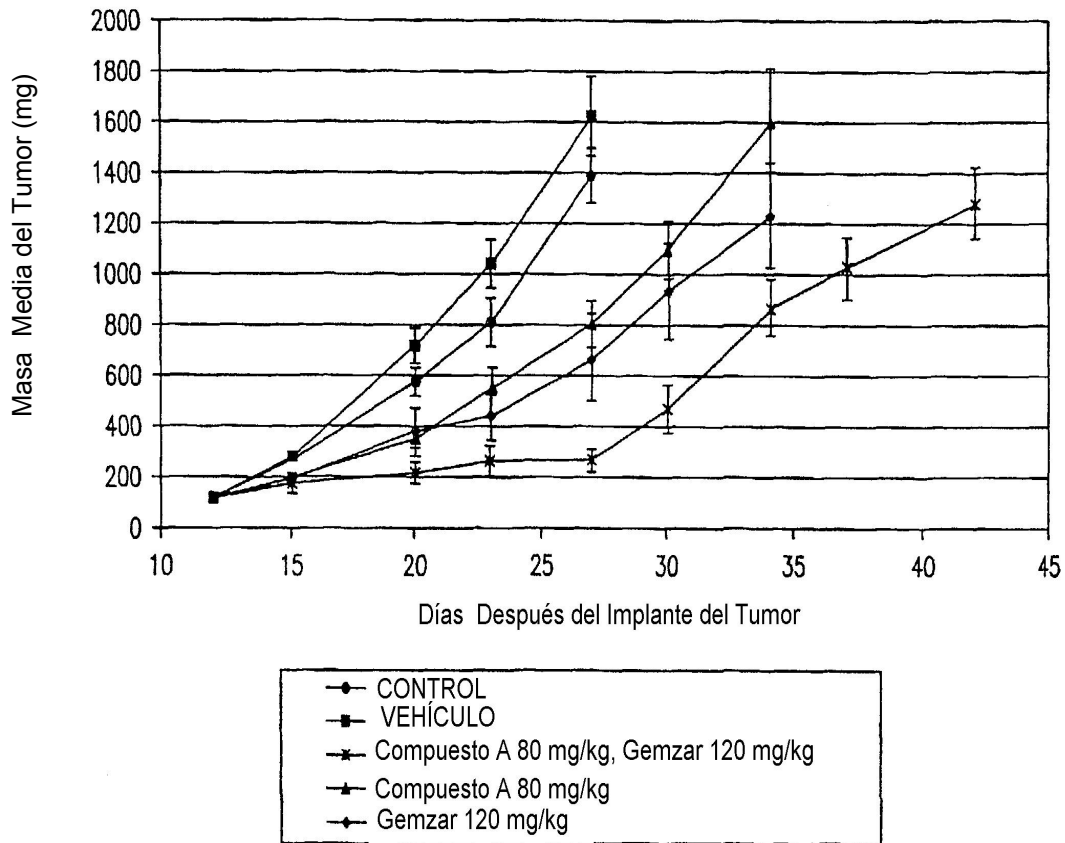


FIG. 2

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

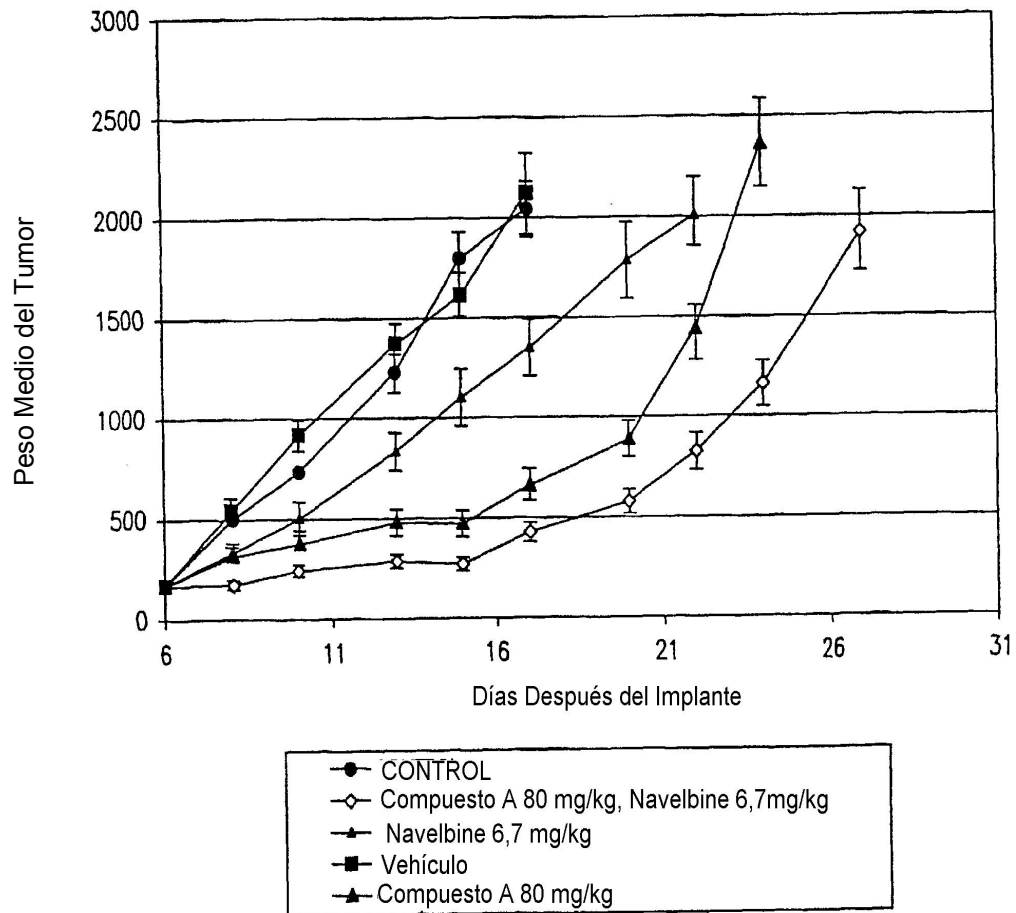


FIG. 3

Respuesta de Xenoinjertos Arraigados de Tumor de Mama MX-1 a DOX y Compuesto A Solos y en Combinación

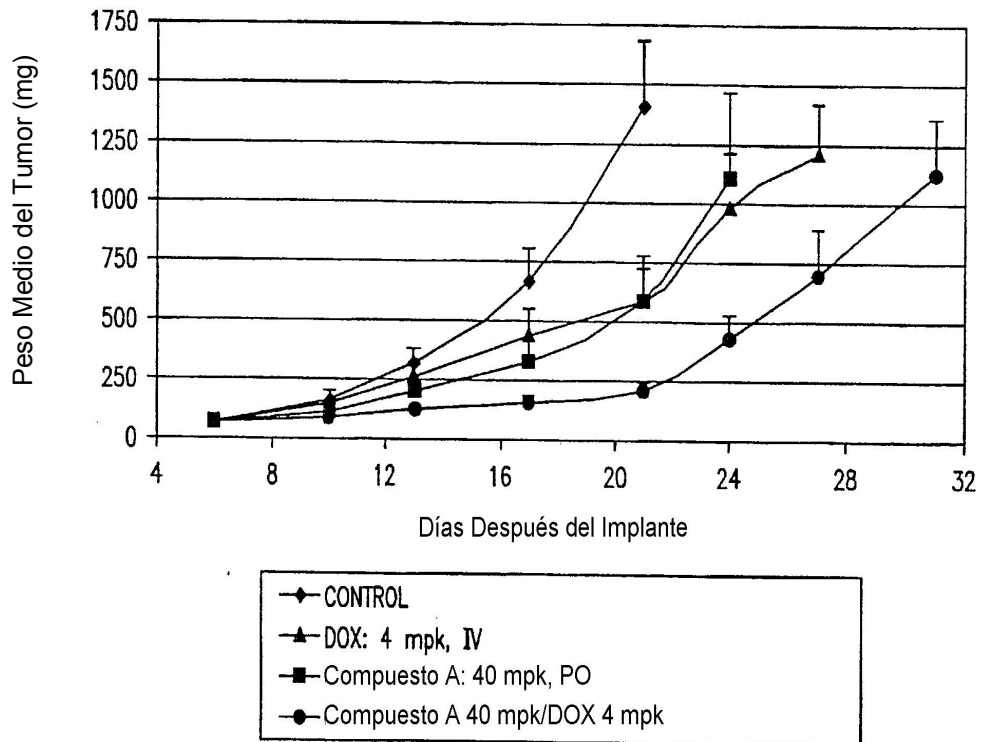


FIG. 4

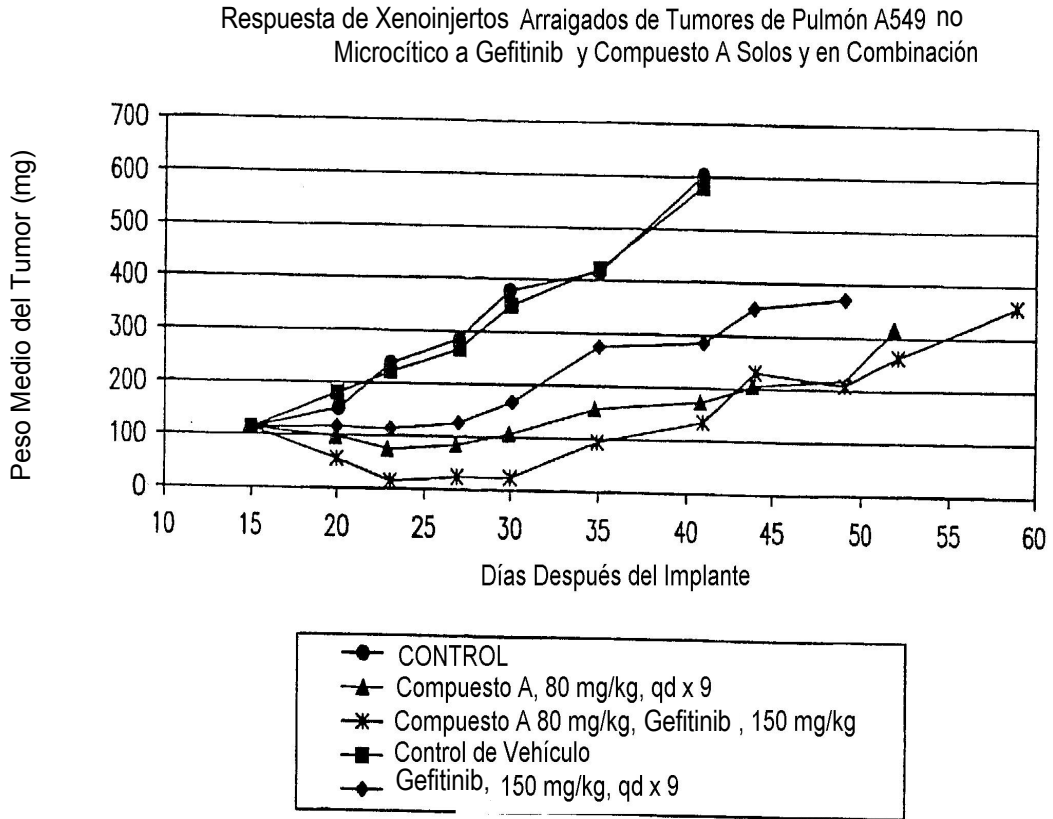


FIG. 5