

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 898**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2012** **PCT/JP2012/083794**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013** **WO13100014**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2012** **E 12863476 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019** **EP 2799070**

54 Título: **Efecto potenciador para agentes antitumorales**

30 Prioridad:

28.12.2011 JP 2011290125

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.06.2019

73 Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27 Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, JP

72 Inventor/es:

FUJITA, HIDENORI y
KATO, MASANORI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 717 898 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

Efecto potenciador para agentes antitumorales

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un agente para potenciar el efecto antitumoral y un fármaco antitumoral que comprende una combinación de otro agente antitumoral.

10 Antecedentes de la invención

Existen distintos tipos de agentes antitumorales, y se clasifican ampliamente en, por ejemplo, agentes alquilantes, compuestos de platino, agentes antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de microtúbulos, antibióticos antitumorales, fármacos de dianas moleculares. También, en años recientes se utilizan frecuentemente los agentes antitumorales en una terapia de combinación, más que administrados solos.

Por ejemplo, una terapia de combinación de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil) aminofenoxi)-7-metoxiquinolincarboxamida, que se ha expuesto que es un inhibidor de la angiogénesis que tiene una actividad inhibidora de la cinasa del receptor de VEGF, con Taxano (Documento de Patente 1).

Por otra parte, el c-Met es un receptor de la tirosina cinasa que se clasifica como uno de los proto-oncogenes. Se ha expuesto que, cuando se sobre-expresa, se muta o transloca el c-Met en distintas clases de cánceres (por ejemplo, en cáncer de células renales, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer hepatocelular, cáncer de cabeza y cuello, melanoma), se aumenta la activación de c-Met, y da lugar a la proliferación celular, infiltración/metástasis, formación de tumores, neovascularización o anti-apoptosis (por ejemplo, Documento no Patente 1). Por lo tanto, se conoce un compuesto que tiene un efecto inhibidor de c-Met como un agente antitumoral útil (Documento de Patente 2). También se ha expuesto una combinación de un derivado de la quinolina que es un inhibidor de c-Met y es un inhibidor multicinasa incluyendo c-Met y AXL, con un inhibidor de ErbB (Documento de Patente 3).

Lista de citas de Documentos de Patente

Documento de Patente 1: WO 2009/096377

Documento de Patente 2: WO 2009/125597

Documento de Patente 3: WO 2009/137429

Documento no Patente 1: J. Cell Biol. III, p. 2097-2108 (1990)

Sumario de la invención

Problema por resolver por la invención

Sin embargo, se desconoce si, cuando se utiliza un cierto agente antitumoral y otro agente antitumoral en combinación, su efecto antitumoral se potencia, o el efecto se debilita.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una combinación de dos clases de agentes antitumorales utilizados en combinación, por cuyo efecto antitumoral se potencia.

Medios para resolver el problema

Por lo tanto, los inventores de la presente invención han seleccionado una cierta clase de inhibidor de c-Met, y estudiado la actividad en el caso de utilizar el compuesto y otro agente antitumoral en combinación. Los inventores han descubierto que un compuesto de aciltiourea que tiene un grupo aminocarbonílico como sustituyente en la posición 6 y que tiene un grupo alcoxi como sustituyente en la posición 7 de un anillo de quinolina, a saber, 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil) tioureido) fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida (al que también se hace referencia en el presente documento como el compuesto aciltiourea (I); o compuesto (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, muestra una fuerte actividad inhibidora de c-Met con efectos secundarios adversos reducidos. Y los inventores también han descubierto que cuando se utiliza en combinación con otro agente antitumoral, el compuesto de aciltiourea o una sala del mismo extiende el intervalo de eficacia o el espectro antitumoral mediante una actividad potenciadora del efecto antitumoral excelente, completando de esta manera la presente invención.

La presente invención se refiere a los siguientes [1] a [5].

[1] Un fármaco antitumoral que comprende una combinación de 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil) tioureido) fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con otro agente

antitumoral.

[2] El fármaco antitumoral de acuerdo con [1], en el que el otro agente antitumoral es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, gemcitabina, lapatinib, un fármaco de combinación de tegafur-gimeracil-oteracil potásico, e irinotecan.

[3] La 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil) tioureido) fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en la potenciación del efecto antitumoral de otro agente antitumoral.

[4] La 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil) tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con [3], en el que el otro agente antitumoral es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, gemcitabina, lapatinib, un fármaco de combinación de tegafur-gimeracil-oteracil potásico, e irinotecan.

[5] La 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil) tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de un tumor administrándose junto con otro agente antitumoral como una dosificación única o una dosificación separada, en el que el otro agente antitumoral es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, gemcitabina, lapatinib, un fármaco de combinación de tegafur-gimeracil-oteracil potásico, e irinotecan.

Efectos de la invención

El compuesto de aciltiourea (I), a saber, 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil) tioureido) fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma potencia el efecto de distintos agentes tumorales cuando se utilizan en combinación con estos agentes tumorales. Específicamente, 1) debido a que el compuesto de aciltiourea (I) no potencia la mayoría de efectos secundarios adversos de los agentes individuales de los agentes antitumorales utilizados en la combinación, el compuesto se puede utilizar en combinación a las dosis que presenten el máximo efecto de los respectivos agentes únicos, sin reducir las dosis eficaces de los agentes antitumorales utilizados en la combinación, 2) el compuesto potencia el efecto antitumoral de los agentes utilizados en la combinación independientemente de la sensibilidad del fármaco de los agentes antitumorales utilizados en la combinación; y 3) el efecto antitumoral se observa incluso a una dosis bajas a la que el compuesto de aciltiourea (I) por sí mismo no presenta ningún efecto antitumoral. Como resultado, la presente invención desvela un método terapéutico que alta utilizada clínica, tal como la extensión del intervalo de eficacia del tratamiento del cáncer y el aumento de los efectos terapéuticos.

Descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra un efecto combinado de 200 mg/kg/día del compuesto (I) y paclitaxel en un modelo (ratón desnudo) trasplantado por vía subcutánea con la línea celular NCI-H460 de cáncer de pulmón humano.

La Fig. 2 ilustra el cambio de peso corporal en el caso del uso combinado de 200 mg/kg/día del compuesto (I) y paclitaxel en un modelo (ratón desnudo) trasplantado por vía subcutánea con la línea celular NCI-H460 de cáncer de pulmón humano.

La Fig. 3 ilustra un efecto combinado de 200 mg/kg/día del compuesto (I) y gemcitabina en un modelo (ratón desnudo) trasplantado por vía subcutánea con la línea celular NCI-H441 de cáncer de pulmón humano.

La Fig. 4 ilustra un efecto combinado de 50 mg/kg/día y 250 mg/kg/día del compuesto (I) y TS-1 en un modelo (rata desnuda) trasplantado por vía subcutánea con la línea celular NUGC-4 de cáncer gástrico humano.

La Fig. 5 ilustra un efecto combinado de 200 mg/kg/día del compuesto (I) y lapatinib en un modelo (ratón desnudo) trasplantado por vía subcutánea con la línea celular NCI-N87 de cáncer gástrico humano.

La Fig. 6 ilustra un efecto combinado de 50 mg/kg/día del compuesto (I) e hidrocloreuro de irinotecan en un modelo (ratón desnudo) trasplantado por vía subcutánea con la línea celular HT-29 de cáncer colorrectal humano.

La Fig. 7 ilustra el cambio de peso corporal en el caso del uso combinado de 50 mg/kg/día del compuesto (I) e hidrocloreuro de irinotecan en un modelo (ratón desnudo) trasplantado por vía subcutánea con la línea celular HT-29 de cáncer colorrectal humano.

La Fig. 8 ilustra un efecto combinado de 12,5 mg/kg/día de compuesto (I) y paclitaxel en un modelo (ratón desnudo) trasplantado por vía subcutánea con la línea célula NUGC-4 de cáncer gástrico humano.

La Fig. 9 ilustra el cambio de peso corporal en el caso del uso combinado de 12,5 mg/kg/día de compuesto (I) y paclitaxel en un modelo (ratón desnudo) trasplantado por vía subcutánea con la línea celular NUGC-4 de cáncer gástrico humano.

Descripción detallada de la invención

Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable de la 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil) tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida, es decir, el compuesto de aciltiourea (I), incluye sales de acción de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico; sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, y ácido glutámico; sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, y aluminio; sales con bases orgánicas tales

como lisina, arginina, y ornitina; y sales de amonio. Además, el compuesto de aciltiourea (I) también incluye los enantiómeros, y también incluye hidratos.

El compuesto de aciltiourea (I) que presente una actividad potenciadora del efecto antitumoral de acuerdo con la presente invención puede producirse por el método descrito en el documento WO 2009/125597.

El compuesto de aciltiourea (I) es un agente antitumoral que presenta una excelente actividad inhibidora del c-Met y que tiene efectos secundarios adversos reducidos, cuando se utiliza en combinación con uno de los distintos agentes tumorales (a los que se hace referencia en el presente documento como agente antitumoral A), el compuesto de aciltiourea (I) tiene una actividad potenciadora del efecto antitumoral del agente A antitumoral sin presentar un deterioro de la toxicidad significativo.

Aunque el agente antitumoral A cuya actividad se potencia por el compuesto de aciltiourea (I) no está limitado particularmente, los ejemplos del mismo incluyen sustancias antibióticas antitumorales tales como doxorubicina, doxil, y epirubicina; agentes alquilantes tales como ciclofosfamida y nimustina; preparados de platino, tales como cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino; agentes antimetabolitos basados en pirimidina tales como el 5-fluorouracilo (5-FU), tegafur-gimeracil-oteracil potásico (TS-1, de nombre genérico: "fármaco de combinación de tegafur-gimeracil-oteracil potásico" (nombre comercial: "TS-1")), tegafur-uracilo (UFT, nombre genérico: "fármaco de combinación de tegafur-uracilo" (nombre comercial "UFT")), capecitabina, doxifluridina, cladribina, y nelarabina; agentes antimetabolitos del ácido fólico tales como pemetrexed y metotrexato, agentes antitumorales basados en alcaloides vegetales tales como paclitaxel (por ejemplo, TAXOL, ABRAXANO), docetaxel, e irinotecan; fármacos dirigidos de bajo peso molecular tales como bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, y rituximab. Entre estos, se prefieren los agentes antimetabolitos basados en pirimidina, agentes antimetabolitos del ácido fólico, los agentes antitumorales basados en alcaloides vegetales y los fármacos dirigidos de bajo peso molecular.

Ejemplos preferidos del agente antitumoral A cuya actividad es potenciada por el compuesto de aciltiourea (I) incluye el paclitaxel (por ejemplo, TAXOL, ABRAXANO), gemcitabina, lapatinib, un fármaco de combinación tegafur-gimeracil-oteracil potásico, e irinotecan.

Aunque el tumor maligno que se puede tratar con el compuesto de aciltiourea (I) junto con el agente antitumoral A cuya actividad se potencia no se limita particularmente, los ejemplos incluyen, el cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer hepático, cáncer de la vesícula/conductos biliares, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer renal, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, tumor testicular, sarcoma de husos-tejidos blandos, linfoma maligno, mieloma múltiple, cáncer de piel y tumor cerebral.

Cuando el compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se mezcla con el agente antitumoral A, se obtiene un fármaco antitumoral que tiene un efecto antitumoral potenciado. La forma de dicho nuevo fármaco antitumoral puede ser una forma de dosificación única que contiene el compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente antitumoral A, o puede ser una forma de dosificación separada, en la que una preparación que contiene el compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y una preparación que contienen el agente antitumoral A se separan. Además, el medio de administración de una composición que contiene el compuesto de aciltiourea (I) y el medio de administración de una composición que contiene el agente antitumoral A puede ser la misma, o puede ser diferente (por ejemplo, una administración oral y una inyección).

En el caso de la incorporación del compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una composición farmacéutica, el compuesto se mezcla con un vehículo farmacológico según sea necesario, y se pueden emplear distintas formas de administración de acuerdo con que el fin sea de prevención o de tratamiento. Ejemplos de la forma incluyen una preparación oral, una preparación inyectable, una preparación en supositorio, una preparación en ungüento, y una preparación en parche, sin embargo, se prefiere una preparación oral. Estas formas de administración se pueden producir respectivamente por métodos de formulación que son conocidos comúnmente por los expertos habituados en la técnica.

Con respecto al vehículo farmacológico, se utilizan distintos materiales vehículos orgánicos e inorgánicos que se utilizan comúnmente como materiales para la formulación, y los vehículos farmacológicos se incorporan como un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un agente lubricante, y un colorante en preparaciones sólidas; y como un disolvente, por ejemplo, un auxiliar de disolución, un agente suspensor, un agente isotónico, un agente tampón, un agente de inyección en preparaciones líquidas. Además, si es necesario, se pueden utilizar también aditivos de la formulación tales como un antiséptico, un antioxidante, un colorante, un agente edulcorante, y un estabilizante.

Cuando se prepara una preparación oral sólida, se puede añadir un excipiente, y si fuera necesario, por ejemplo, un aglutinante, un desintegrante, un agente lubricante, un colorante, un agente que enmascare el sabor o un saborizante al compuesto de la presente invención, y entonces, por ejemplo, se puede producir un comprimido, un comprimido recubierto, una preparación granular, una preparación en polvo, una cápsula, por métodos convencionales.

Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, glucosa, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa microcristalina, y anhídrido del ácido silícico.

Ejemplos del aglutinante incluye, agua, etanol, 1-propanolol, 2-propanolol, jarabe simple, una solución de glucosa, una solución de α -almidón, una solución de gelatina, D-manitol, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, metil celulosa, etil celulosa, goma laca, fosfato cálcico, y polivinilpirrolidona.

Ejemplo del desintegrante incluye, almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato cálcico, lauril sulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico, y lactosa.

Ejemplos del agente lubricante incluyen talco purificado, estearato sódico, estearato magnésico, bórax y polietilenglicol.

Ejemplos del colorante incluyen óxido de titanio y óxido de hierro.

Ejemplos del agente de enmascarado del sabor/saborizante incluye glucosa, piel de naranja, ácido cítrico y ácido tartárico.

Si fuera necesario, el revestimiento o revestimiento entérico con el fin de un efecto sostenido se puede llevar a cabo de acuerdo con un método de revestimiento conocido de preparaciones orales. Ejemplos de dicho agente de revestimiento incluyen la hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polioxietilenglicol, y Tween 80 (marca registrada).

Cuando se prepara una solución oral líquida, por ejemplo, se añade un agente que enmascare el sabor, un agente tampón, un estabilizante, un agente saborizante al compuesto de aciltiourea (I), y, por ejemplo, se puede preparar una preparación líquida para uso interno, una preparación en jarabe, una preparación en elixir por métodos convencionales. En este caso, los ejemplos del agente que enmascara el sabor/saborizante incluyen los descritos anteriormente, los ejemplos del agente tampón incluyen citrato sódico, y los ejemplos del estabilizante incluyen tragacanto, goma arábiga, y gelatina.

Cuando se prepara una preparación inyectable, por ejemplo, se añaden una agente para ajustar el pH, un agente tampón, un estabilizante, un agente isotónico, un agente anestésico tópico al compuesto de aciltiourea (I), y se pueden preparar preparaciones inyectables subcutáneas, intramusculares e intravenosas por métodos convencionales. Ejemplos de un agente de ajuste del pH y el agente tampón en este caso incluyen citrato sódico, acetato sódico y fosfato sódico. Ejemplos del estabilizante incluyen piro sulfito sódico, EDTA, ácido tioglicólico, y ácido tioláctico. Ejemplos del agente anestésico tópico incluyen hidrocloreto de procaina e hidrocloreto de lidocaína. Ejemplos del agente isotónico incluyen cloruro sódico, glucosa, D-manitol, y glicerina.

Cuando se prepara una preparación de supositorio, se añade un vehículo para la formulación que se conoce en la técnica, por ejemplo, polietilenglicol, lanolina, grasa de cacao, o triglicéridos de ácidos grasos, al compuesto de la presente invención, se añade adicionalmente un tensioactivo tal como, por ejemplo, Tween 80 (marca registrada) a este si fuera necesario, y entonces se puede preparar una preparación de supositorio por un método convencional.

Cuando se prepara una preparación en ungüento, por ejemplo, se mezclan una base, un estabilizante, un agente humectante, un conservante que se utilizan convencionalmente con el compuesto de la presente invención según sea necesario, y se mezcla y se formula un ungüento por un método convencional. Ejemplos de la base incluyen parafina líquida, vaselina blanca, cera de abeja blanca, alcohol octil dodecílico, y parafina. Ejemplos del conservante incluyen metil para-oxibenzoato, etil para-oxibenzoato, y propil para-oxibenzoato.

Cuando se prepara una preparación para parches, por ejemplo, se puede aplicar el ungüento, crema, gel, pasta en un soporte convencional por un método convencional. Con respecto al soporte, por ejemplo, es apropiado una tela tejida una tela no tejida de algodón, fibra cortada, o fibra química; o una película o una hoja de espuma hecha de cloruro de vinilo blando, polietileno, poliuretano si fuera apropiado.

La cantidad de compuesto de aciltiourea (I) que se debería incorporar en las distintas formas de dosificación unitaria descritas anteriormente pueden variar dependiendo de, por ejemplo, los síntomas del paciente al que se debería aplicar este compuesto, o la forma de dosificación. Sin embargo, en general, la cantidad por forma de dosificación unitaria es aproximadamente de 0,05 mg a 2.000 mg en una preparación oral, aproximadamente de 0,01 mg a 100 mg en una preparación inyectable, y aproximadamente 1 mg a 2.000 mg en una preparación en supositorio.

Además, la cantidad de administración por día de un medicamento que tiene la forma descrita anteriormente de administración varía dependiendo de, por ejemplo, los síntomas, el peso corporal, la edad, género del paciente, y por lo tanto no se puede determinar de una manera generalizada. Sin embargo, la cantidad de administración por día de un adulto (peso corporal de 50 kg) es habitualmente de aproximadamente 0,05 mg a 5.000 mg, y preferentemente de 0,1 mg a 2.000 mg, y es preferible administrar esta cantidad una vez al día, o en aproximadamente dos o tres partes divididas al día.

Cuando una preparación que contiene el compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una preparación que contiene el agente antitumoral A son preparaciones separadas, las respectivas preparaciones se pueden administrar simultáneamente, o un componente se puede administrar en un momento arbitrario antes o después de la administración del otro componente.

La proporción de administración o mezcla del compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente antitumoral A no se limita particularmente a condición de que la proporción esté en un intervalo capaz de proporcionar un efecto de potenciación del efecto antitumoral, sin embargo, la proporción del compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser aproximadamente de 0,001 moles a 100 moles, preferentemente aproximadamente 0,005 moles a 50 moles, respecto a 1 mol del agente antitumoral A.

Por ejemplo, cuando el agente antitumoral A es paclitaxel (por ejemplo, TAXOL, ABRAXANO), la proporción del compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es aproximadamente 0,05 moles a 50 moles con respecto a 1 mol de paclitaxel (TAXOL, ABRAXANO). Cuando el agente antitumoral A es gemcitabina, la proporción del compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,005 moles a 5 moles con respecto a 1 mol de gemcitabina. Cuando el agente antitumoral A es lapatinib, la proporción del compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,01 moles a 2,0 moles con respecto a 1 mol de lapatinib. Cuando el agente antitumoral A es un fármaco de combinación de tegafur-gimeracil-oteracil potásico, la proporción del compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,05 moles a 50 moles con respecto a 1 mol de tegafur. Cuando el agente antitumoral A es irinotecan, la proporción del compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,05 moles a 30 moles con respecto a 1 mol de irinotecan. Cuando el agente antitumoral A es pemetrexed, la proporción del compuesto de aciltiourea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,05 moles a 20 moles con respecto a 1 mol de pemetrexed.

Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se describe con más detalle por medio de Ejemplos y Ejemplos de Ensayo, sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a estos Ejemplos. Además, con respecto al ajuste de la dosis de los distintos agentes antitumorales que tienen potenciados sus efectos antitumorales por el compuesto de la presente invención como se ilustra en los siguientes Ejemplos de ensayo, se utilizó la dosis máxima tolerada (MTD) o la máxima dosis que se puede administrar en vista de las propiedades, que se han indicado en artículos e informes.

Para los agentes antitumorales, la dosis que presenta la eficacia máxima y la dosis que presenta toxicidad están extremadamente cercanas, y con el fin de evaluar el máximo efecto antitumoral del medicamento utilizando un modelo animal, en general es para evaluar el efecto en la vecindad de la MTD. En los siguientes Ejemplos de ensayo, la MTD y la dosis que presenta el máximo efecto se consideran que tienen el mismo significado.

Ejemplo 1

La 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil) tioureido) fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida (compuesto (I)) se sintetizó por el método descrito en el documento WO 2009/125597.

Ejemplo de ensayo 1 Actividad de potenciación del efecto antitumoral para el paclitaxel

Se trasplantó una línea celular (NCI-H460) de cáncer de pulmón humano en el hemitórax derecho de un ratón macho BALB/cA Jcl-nu de 5 a 6 semanas de edad. Después del trasplante tumoral, se midieron el eje mayor (mm) y el eje menor (mm) del tumor para calcular el volumen tumoral (TV), y entonces los ratones se colocaron en cada grupo de tratamiento de manera que el TV medio de cada grupo fuera uniforme. El día en el que se llevó a cabo este agrupamiento (n = 5) se denominó como Día 1.

La solución de ensayo para el grupo de una única administración de paclitaxel (TAXOL en inyección, Bristol Myers K.K) se preparó de manera que la dosis administrada de paclitaxel fuera de 60 mg/kg/día. Además, la solución de ensayo para el grupo de una única administración del compuesto (I) se preparó de manera que la dosis administrada fuera de 200 mg/kg/día. El compuesto (I) se administró por vía oral cada día durante 14 días consecutivos desde el Día 1, y el paclitaxel se administró el Día 1 a través de la vena caudal del ratón. En el grupo de administración combinada se administraron 200 mg/kg/día del compuesto (I) y 60 mg/kg/día de paclitaxel.

Como un índice del efecto antitumoral, se midió el TV el día 15 para cada grupo de medicamento tratado, y se calcularon el volumen de tumor relativo (RTV) para el día 1 y el T/C (%) mediante las siguientes fórmulas para evaluar el efecto antitumoral. Para la evaluación y determinación de un efecto combinado, cuando el valor medio del RTV de un grupo de administración combinado era estadísticamente significativamente menor (IUT de Welch, máximo total p < 0,05) que el valor medio de RTV de los grupos de administración única individuales, se consideraba

que había un efecto combinado. Los resultados se muestran en la Fig. 1 y la Tabla 1. En el diagrama, el símbolo * representa que se observaba una diferencia estadísticamente significativa para los grupos de administración única.

$$TV \text{ (mm}^3\text{)} = (\text{eje mayor} \times \text{eje menor}^2) / 2$$

$$RTV = (TV \text{ del día 15}) / (TV \text{ del día 1})$$

$$T/C (\%) = (\text{valor medio de RTV del grupo al que se administra la solución de ensayo}) / (\text{valor medio de RTV del grupo de control}) \times 100$$

Además, como índice de toxicidad, se midió el peso corporal [BW] a lo largo del tiempo, y se calculó la media de cambio de peso corporal [BWC (%)] hasta el Día 15 con respecto al Día 1 mediante la siguiente fórmula (n: día de medición de peso corporal que se lleva a cabo dos veces /semana, y el día final de medición se corresponde con el Día 15, que es el día de evaluación final). Los resultados se muestran en la Fig. 2.

$$BWC (\%) = [(BW \text{ el Día } n) - (BW \text{ el Día } 1)] / (BW \text{ el Día } 1) \times 100$$

[Tabla 1]

Nombre del grupo	Dosis (mg/kg/día)	RTV (media ± Desviación típica)	T/C (%)	IUT (Welch)		
				vs Control	vs Paclitaxel	vs compuesto de ensayo
Control	-	8,99 ± 2,86	100	-	-	-
Paclitaxel	60	3,67 ± 0,42	41	0,0011	-	-
Compuesto de ensayo	200	3,02 ± 0,63	34	0,00055	-	-
Combinación	200 + 60	0,63 ± 0,15	7	0,000031	0,0000021	0,00020

Ejemplo de ensayo 2 Actividad de potenciación del efecto antitumoral para hidroclicloruro de gemcitabina

Se trasplantó una línea celular (NCI-H441) de cáncer de pulmón humano en el hemitórax derecho de un ratón macho BALB/cA Jcl-nu de 5 a 6 semanas de edad, y se utilizó el ratón de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1.

Se preparó la solución de ensayo para un grupo de administración única de hidroclicloruro de gemcitabina (GEMZAR, fabricado por Eli Lilly y Co.) de manera que la dosis administrada fuera de 200 mg/kg/día. Además, se preparó la solución de ensayo del compuesto (I) de manera la dosis administrada fuera de 240 mg/kg/día.

El compuesto (I) se administró por vía oral cada día durante 14 días consecutivos desde el Día 1, y el hidroclicloruro de gemcitabina se administró el día 1 y el Día 8 a través de la vena caudal del ratón. En un grupo de administración combinada se administraron 200 mg/kg/día del compuesto (I) y 240 mg/kg/día de hidroclicloruro de gemcitabina, y se evaluaron los efectos de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 3 y la Tabla 2. En el diagrama el símbolo * representa que se observaba una diferencia estadísticamente significativa para los grupos de administración única.

[Tabla 2]

Nombre del grupo	Dosis (mg/kg/día)	RTV (media ± Desviación típica)	T/C (%)	IUT (Welch)		
				vs Control	vs Gemcitabina	vs compuesto de ensayo
Control	-	6,92 ± 1,05	100	-	-	-
Hidroclicloruro de gemcitabina	240	1,10 ± 0,13	16	0,00020	-	-
Compuesto de ensayo	200	1,26 ± 0,15	18	0,00020	-	-
Combinación	200 + 240	0,58 ± 0,06	8	0,00020	0,000200	0,00020

Ejemplo de ensayo 3 Actividad de potenciación del efecto antitumoral para TS-1

Se trasplantó una línea celular (NUGC-4) de cáncer de pulmón humano en el hemitórax derecho de una rata desnuda macho de 5 a 6 semanas de edad, y se utilizó la rata de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1. Se preparó la solución de ensayo para un grupo de administración única de TS-1 (TS-1, fabricado por Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.) de manera que la dosis administrada fuera de 18 mg/kg/día. Además, se preparó la solución de ensayo del compuesto (I) de manera la dosis administrada fuera de 250 mg/kg/día y 50 mg/kg/día.

El compuesto (I) y el TS-1 se administraron por vía oral cada día durante 14 días consecutivos desde el Día 1. En un grupo de administración combinada se administraron 250 mg/kg/día y 50 mg/kg/día del compuesto (I) y 18 mg/kg/día de TS-1, y se evaluaron los efectos de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 4 y la Tabla 3.

[Tabla 3]

Nombre del grupo	Dosis (mg/kg/día)	RTV (media + desviación típica)	T/C (%)	IUT (Welch)			
				vs Control	vs TS-1	vs compuesto de ensayo 1 (50 mg/kg/día)	vs compuesto de ensayo 1 (250 mg/kg/día)
Control	-	16,77 ± 15,01	100	-	-	-	-
TS-1	18	3,55 ± 1,69	21	0,0028006	-	-	-
Compuesto de ensayo 1	50	2,36 ± 0,44	14	0,001204	-	-	-
Combinación	50 + 18	1,45 ± 0,56	9	0,000630	0,0475	0,0221	-
Compuesto de ensayo 1	250	1,60 ± 0,33	10	0,000704	-	-	-
Combinación	250 + 18	0,83 ± 0,20	5	0,000406	0,0224	-	0,0034

Ejemplo de ensayo 4 Actividad de potenciación del efecto antitumoral para el lapatinib

Se trasplantó una línea celular (NCI-N87) de cáncer gástrico humano en el hemitórax derecho de un ratón macho BALB/cA Jcl-nu de 5 a 6 semanas de edad, y se utilizó el ratón de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1. Se preparó la solución de ensayo para un grupo de administración única de lapatinib (fabricado por LC Laboratories, Inc.) de manera que la dosis administrada fuera de 100 mg/kg/día. Además, se preparó la solución de ensayo del compuesto (I) de manera la dosis administrada fuera de 200 mg/kg/día del compuesto (I).

El compuesto (I) y el lapatinib se administraron por vía oral cada día durante 14 días consecutivos desde el Día 1. En un grupo de administración combinada se administraron 200 mg/kg/día del compuesto (I) y 100 mg/kg/día de lapatinib, y se evaluaron los efectos de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 5 y la Tabla 4. En el diagrama el símbolo * representa que se observaba una diferencia estadísticamente significativa para los grupos de administración única.

[Tabla 4]

Nombre del	Dosis (mg/kg/día)	RTV (media $\pm$ σ)	T/C (%)	IUT (Welch)		
				vs Control	vs Lapatinib	vs compuesto de ensayo
Control	-	2,52 $\pm$ 0,39	100	-	-	-
Lapatinib	100	1,56 $\pm$ 0,18	62	0,0010	-	-
Compuesto de ensayo	200	1,31 $\pm$ 0,23	52	0,00020	-	-
Combinación	200 + 100	0,70 $\pm$ 0,07	28	0,00010	0,000022	0,00080

Ejemplo de ensayo 5 Actividad de potenciación del efecto antitumoral para hidroclicloruro de irinotecan

Se trasplantó una línea celular (HT-29) de cáncer colorrectal humano en el hemitórax derecho de un ratón macho BALB/cA Jcl-nu de 5 a 6 semanas de edad, y se utilizó el ratón de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1.

Se preparó la solución de ensayo para un grupo de administración única de hidroclicloruro de irinotecan (CAMPTO, fabricado por Yakult Honsha Co., Ltd.) de manera que la dosis administrada fuera de 50 mg/kg/día.

Se preparó la solución de ensayo del compuesto (I) de manera la dosis administrada fuera de 50 mg/kg/día. En un grupo de administración combinada se administraron 50 mg/kg/día del compuesto (I) y 50 mg/kg/día de hidroclicloruro de irinotecan. El compuesto (I) se administró por vía oral cada día durante 14 días consecutivos desde el Día 1, y el hidroclicloruro de irinotecan se administró el Día 1, Día 5 y el Día 9 a través de la vena caudal del ratón, y se evaluaron los efectos de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 6 y la Tabla 5. En el diagrama el símbolo * representa que se observaba una diferencia estadísticamente significativa para los grupos de administración única.

Además, se evaluaron también los cambios del peso corporal a lo largo del tiempo, que es un indicador de toxicidad, de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 7.

[Tabla 5]

Nombre del grupo	Dosis (mg/kg/día)	RTV (media $\pm$ σ)	T/C (%)	IUT (Welch)		
				vs Control	vs hidroclicloruro de irinotecan	vs compuesto de ensayo
Control	-	4,19 $\pm$ 0,76	100	-	-	-
Hidroclicloruro de irinotecan	50	2,47 $\pm$ 0,40	59	0,0079	-	-
Compuesto de ensayo	50	1,83 $\pm$ 0,29	44	0,0079	-	-
Combinación	50 + 50	1,35 $\pm$ 0,20	32	0,0079	0,0079	0,032

Ejemplo de ensayo 6 Actividad de potenciación del efecto antitumoral para el paclitaxel

Se trasplantó una línea celular (NUGC-4) de cáncer gástrico humano en el hemitórax derecho de un ratón macho BALB/cA Jcl-nu de 5 a 6 semanas de edad, y se utilizó el ratón de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1.

Se preparó la solución de ensayo para un grupo de administración única de paclitaxel (TAXOL en inyección, Bristol Myers K.K) de manera que la dosis administrada fuera de 60 mg/kg/día. Se preparó la solución de ensayo del compuesto (I) de manera la dosis administrada fuera de 12,5 mg/kg/día de compuesto (I). En un grupo de administración combinada se administraron 12,5 mg/kg/día del compuesto (I) y 60 mg/kg/día de paclitaxel. El compuesto (I) se administró por vía oral cada día durante 14 días consecutivos desde el Día 1, y el paclitaxel se administró el Día 1 a través de la vena caudal del ratón, y se hizo la evaluación de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 8 y la Tabla 6. En el diagrama el símbolo * representa que se observaba una diferencia estadísticamente significativa para los grupos de administración única.

Además, se evaluaron también los cambios del peso corporal a lo largo del tiempo, que es un indicador de toxicidad, de la misma manera que se describe en el Ejemplo de ensayo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 9.

[Tabla 6]

Nombre del grupo	Dosis (mg/kg/día)	RTV (media ± Desviación típica)	T/C (%)	IUT (Welch)		
				vs Control	vs paclitaxel	vs compuesto de ensayo
Control	-	6,99 ± 1,60	100	-	-	-
Paclitaxel	60	5,77 ± 0,96	83	0,1463	-	-
Compuesto de ensayo	12,5	6,63 ± 1,91	95	0,7281	-	-
Combinación	12,5 + 60	4,27 ± 1,12	61	0,0078	0,032	0,031

Como es obvio en las Fig. 1, 3, 4, 5, 6, y 8, el compuesto de aciltiurea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, potencia notablemente el efecto antitumoral de disantos agentes antitumorales. El efecto que se observó con desde 12,5 mg/kg/día del compuesto de aciltiurea (I), que es una dosis baja del compuesto (una dosis que no presea un efecto antitumoral, Fig. 8, Tabla 6), y a 200 mg/kg/día, que es una dosis alta (dosis que presenta en el efecto máximo) en ratones desnudos, y a 250 mg/kg/día, que es una dosis alta (dosis que presenta el efecto máximo) en una rata desnuda, se inducía una disminución considerable de los tumores utilizando el compuesto de aciltiurea (I) en combinación (Tablas 1, 2, 3 y 4). Además, no se observaba un agravamiento de la reducción del peso corporal en la administración combinada (Fig. 2, 7 y 9). A partir de esto, se puede ver que se asegura un aumento en el intervalo de eficacia hasta de 16 veces o más mediante el uso combinado de la presente invención y distintos agentes antitumorales.

Además, por ejemplo, de acuerdo con la comparación de la Fig. 1 y la Fig. 8, en el caso del paclitaxel, incluso si se utiliza la misma cantidad de administración, se observan diferencias en el efecto antitumoral (sensibilidad al fármaco) dependiendo de los tumores; cuando se utilizaba el paclitaxel en combinación con el compuesto de aciltiurea (I), la potenciación del efecto se observa en ambos casos. Es decir, incluso para un tumor que es menos susceptible al paclitaxel que es un fármaco para la combinación, cuando se utiliza el paclitaxel en combinación con el compuesto de aciltiurea (I), se espera que se potencia el efecto supresor de la proliferación tumoral del paclitaxel. Esto implica que el uso combinado con el compuesto de aciltiurea (I) expande el espectro antitumoral de otros agentes antitumorales.

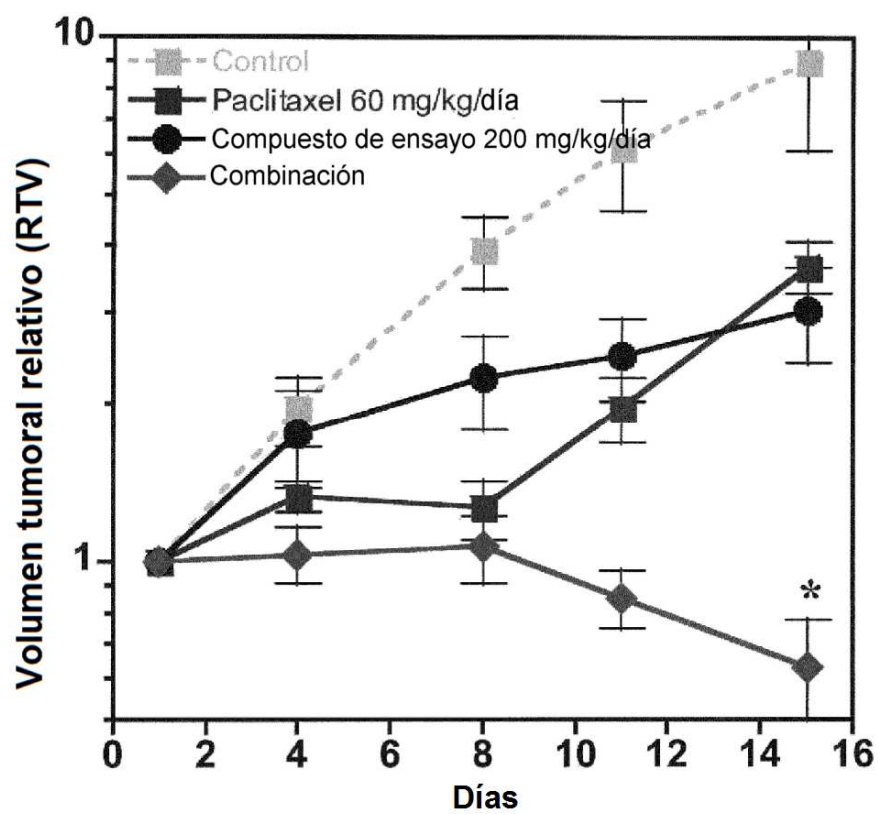
Además, como se muestra en la Fig. 2, con respecto al uso combinado del compuesto de aciltiurea (I) y distintos agentes antitumorales, como no había una diferencia significativa en la reducción del peso corporal en comparación con la administración única de los agentes antitumorales incluso en el caso de utilizar una alta dosis de 200 mg/kg/día, se sugería que la toxicidad no se potenciaba.

Es decir, se reconoce que la administración combinada del compuesto de aciltiurea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y distintos agentes antitumorales presentan un efecto de combinación sin presentar un agravamiento significativo de la toxicidad, y expande el intervalo de efecto terapéutico o espectro antitumoral. Además, la cantidad de administración el compuesto de aciltiurea (I) o una sal farmacéuticamente aceptable se fija deseablemente en aproximadamente 0,005 moles a 50 moles con respecto a 1 mol del otro agente antitumoral.

REIVINDICACIONES

1. Un fármaco antitumoral que comprende una combinación de 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y otro agente antitumoral.
5
2. El fármaco antitumoral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el otro agente antitumoral es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, gemcitabina, lapatinib, un fármaco de combinación de tegafur-gimeracil-oteracil potásico, e irinotecan.
10
3. 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en la potenciación del efecto antitumoral de otro agente antitumoral.
15
4. 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el otro agente antitumoral es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, gemcitabina, lapatinib, un fármaco de combinación de tegafur-gimeracil-oteracil potásico, e irinotecan.
20
5. 4-(2-Fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de un tumor administrándose junto con otro agente antitumoral como una forma de dosificación única o como formas de dosificación separadas, en donde el otro agente antitumoral es un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, gemcitabina, lapatinib, un fármaco de combinación de tegafur-gimeracil-oteracil potásico, e irinotecan.
25

FIG. 1



* ; $p < 0,05$, IUT de Welch

FIG. 2

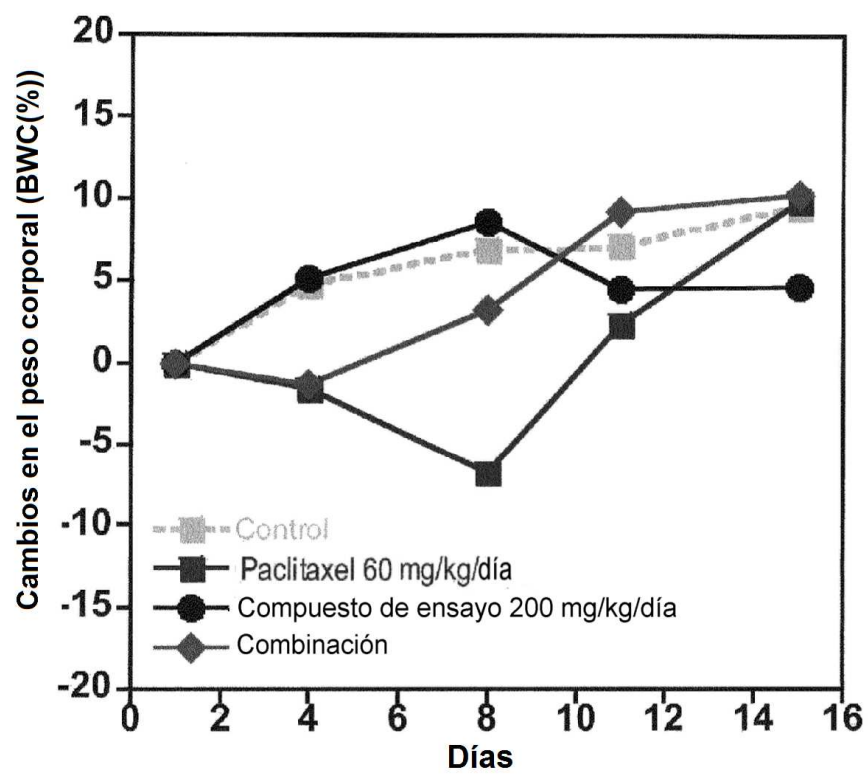
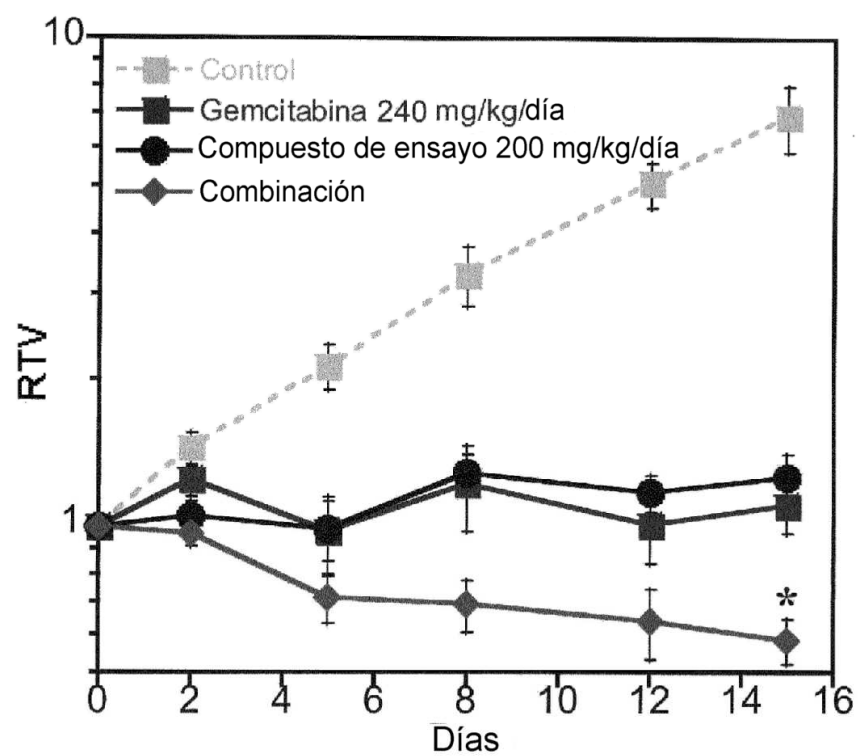
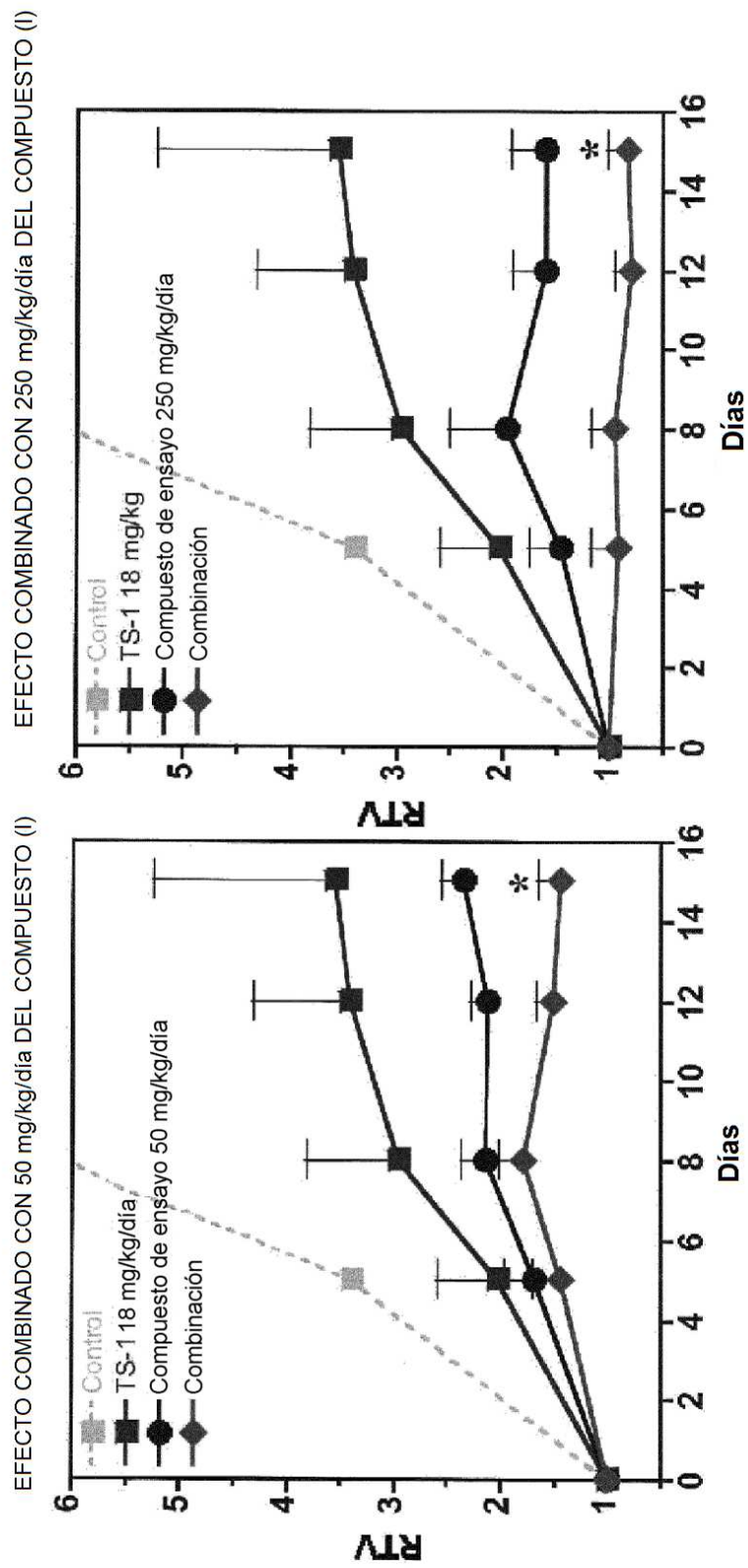


FIG. 3



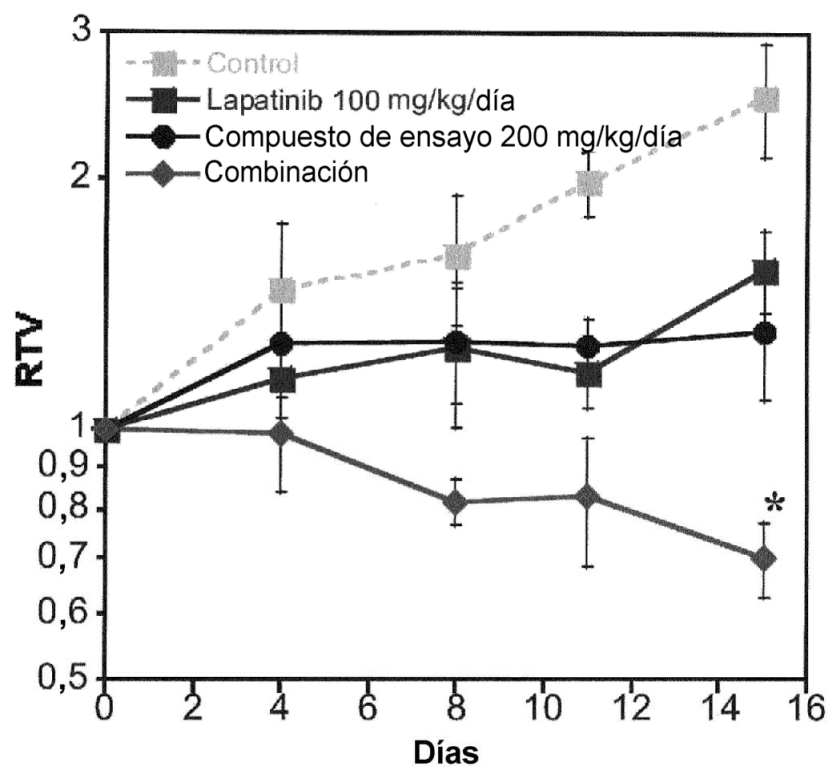
* ; $p < 0,05$, IUT de Welch

FIG. 4



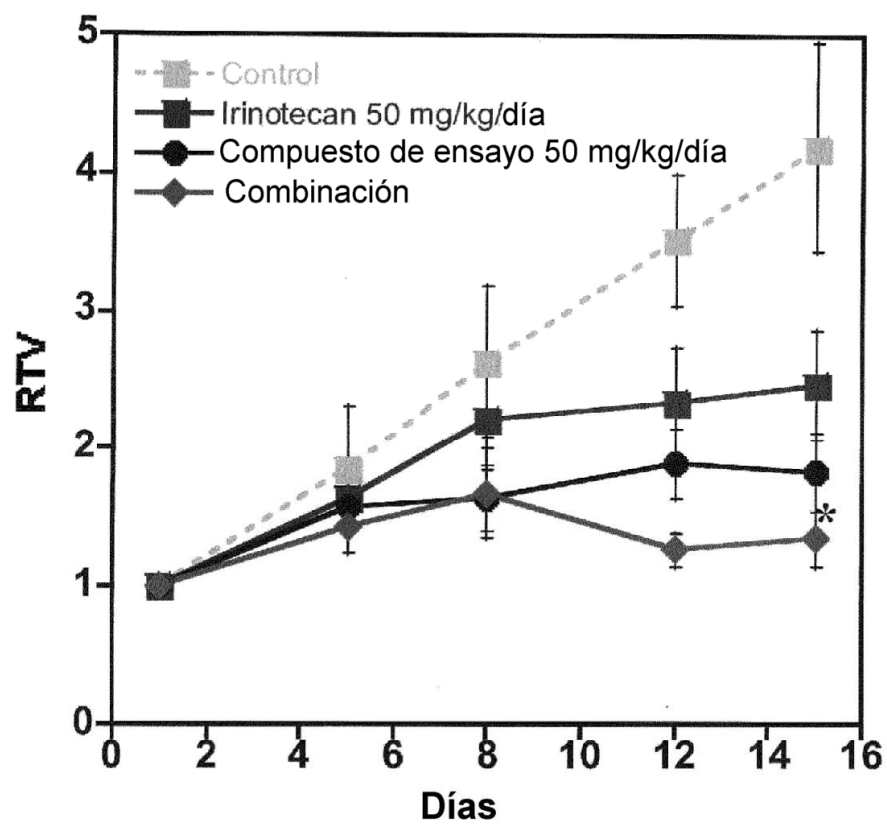
* : $p < 0,05$, IUT de Welch

FIG. 5



* ; $p < 0,05$, IUT de Welch

FIG. 6



* ; $p < 0,05$, IUT de Welch

FIG. 7

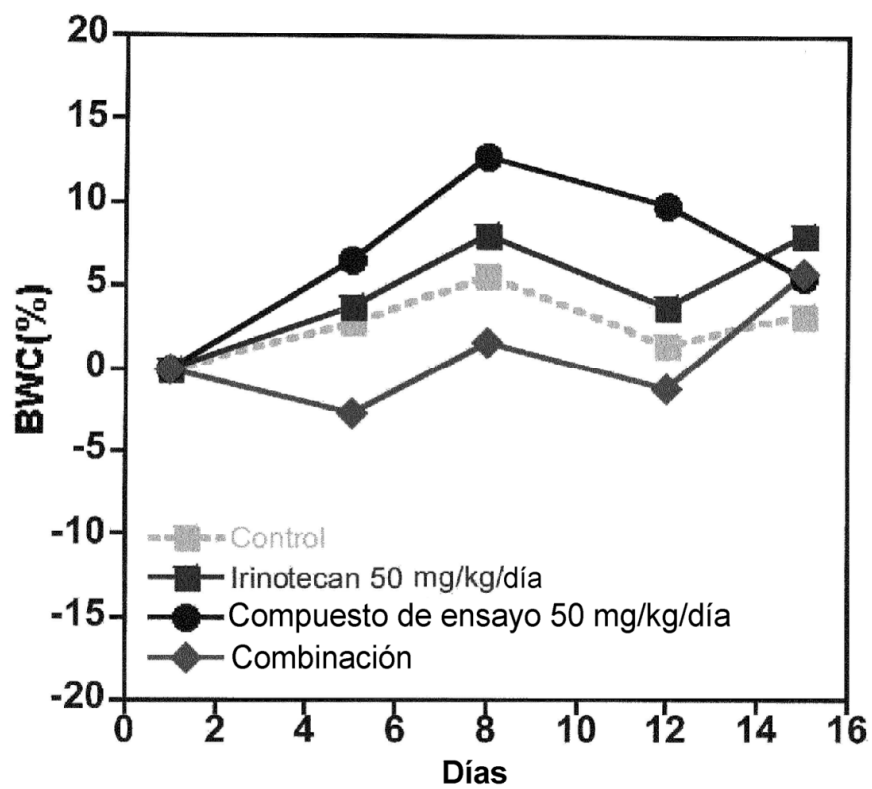
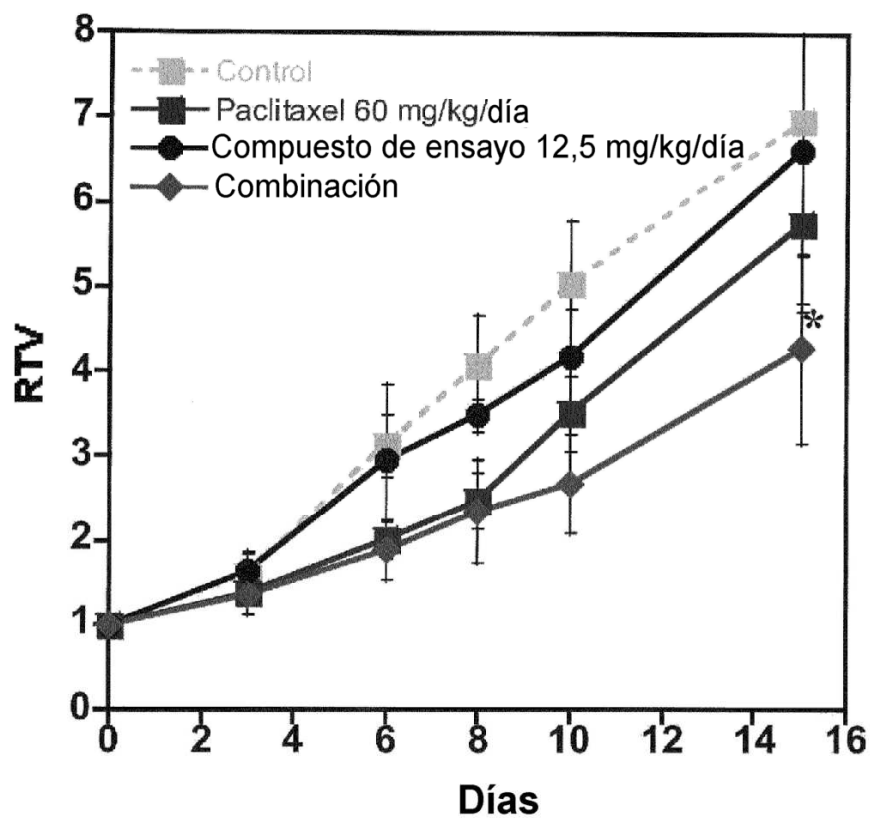


FIG. 8



* ; $p < 0,05$, IUT de Welch

FIG. 9

